

M
TESIS
2419



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

" METABOLISMO CALCIO - FÓSFORO EN LA
SEPSIS Y EL SHOCK ENDOTÓXICO SECUNDARIOS
A ENFERMEDAD MENINGOCÓCICA "



TESIS DOCTORAL

Alberto Valdivielso Serna

R.F.M. 22904

Madrid 2002

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA MADRID REGISTRO GENERAL	Entrada 01 N° 200200015995 26/11/02 13:15:23
---	---

Reunido el Tribunal que suscribe en el día de la
fecha, acordó calificar la presente Tesis Doctoral
con la censura de APTO con LAUDE
Madrid, 10 de Marzo 2003

Unánimemente
por unanimidad
con laude
Unánimemente

[Signature]

D. Blanco

[Signature]

[Signature]

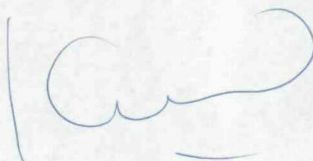
Facultad de Medicina
Departamento de Pediatría

Don JOSÉ QUERO JIMÉNEZ, Catedrático y Director del Departamento de Pediatría de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid.

INFORMA: Que en el Departamento se ha revisado la tesis titulada: "*Metabolismo calcio-fósforo en la sepsis y el shock endotóxico secundarios a enfermedad meningocócica* ", presentada por el licenciado Don Alberto Valdivielso Serna y el informe del Director de la misma Prof. Dr. Manuel Hernández Rodríguez y la codirectora Dra. M^a Eugenia Martínez.

La revisión bibliográfica, el diseño experimental y la valoración de los resultados se ha hecho de manera rigurosa y en consecuencia consideramos que cumple las exigencias de originalidad y rigor metodológico para que pueda ser presentada para su lectura y discusión ante el tribunal.

Madrid, cinco de noviembre de dos mil dos.

A handwritten signature in blue ink, appearing to read "J. Quero Jiménez".

Fdo. Prof.Dr. José Quero Jiménez
Director del Departamento

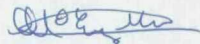
Don MANUEL HERNÁNDEZ RODRÍGUEZ, Catedrático de Pediatría de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid, Jefe del Servicio de Pediatría del Hospital Universitario del Niño Jesús de Madrid y Doña MARÍA EUGENIA MARTÍNEZ GÓMEZ, Dra. en Farmacia, Adjunta del Servicio de Laboratorio de Bioquímica (Unidad de Metabolismo Óseo) del Hospital Universitario Materno-Infantil La Paz de Madrid

C E R T I F I C A N: Que Don Alberto Valdivielso Serna, ha realizado bajo su dirección un trabajo de investigación sobre: "*Metabolismo calcio-fósforo en la sepsis y el shock endotóxico secundarios a enfermedad meningocócica* " para optar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía.

Dicho trabajo reúne a su juicio las condiciones de originalidad y rigor metodológico necesarias para que pueda ser sometido a lectura y discusión ante el tribunal.

Madrid, cinco de noviembre de dos mil dos.


Fdo. Prof. Dr. Manuel Hernández
Director de la Tesis



Fdo.: Dra. Mª Eugenia Martínez
Codirectora de la Tesis

DEDICATORIA

*A mis padres Satur y Dora,
a mi esposa Clara y a mi hijo Alberto*

AGRADECIMIENTOS

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Juan Casado Flores por su desinteresado estímulo y apoyo constantemente demostrados durante el tiempo que necesité para el desarrollo de esta Tesis Doctoral.

Al Dr. Manuel Monleón Luque por su ayuda en el estudio estadístico y en el tratamiento informático de textos y gráficos.

A todos mis compañeros, tanto al personal Médico como de Enfermería de la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos del Hospital del Niño Jesús, por la ayuda prestada en la selección y tratamiento de los pacientes, así como en la recogida y tramitación de las muestras de laboratorio.

Al personal Médico y de Enfermería del Laboratorio de Bioquímica del Hospital del Niño Jesús, por su ayuda en la selección, extracción y cuantificación de los iones divalentes, en los niños de los grupos control.

Al personal de Enfermería del Laboratorio de Bioquímica de Maternidad del Hospital de La Paz, por su ayuda en la cuantificación de la hormona paratiroidea y metabolitos de la vitamina D, en los niños de los grupos patológicos y control.

A la Dra Mercedes Vázquez Martull por su ayuda en la selección bibliográfica referente a los aspectos básicos del metabolismo calcio-fósforo.

A Dña María Jesús Esteban Collazo, secretaria de la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos del Hospital del Niño Jesús, por su ayuda en la localización de historias clínicas y en los aspectos ofimáticos relacionados con el tratamiento de textos y gráficos de esta Tesis Doctoral.

ÍNDICE

- ÍNDICE -

INTRODUCCIÓN	1
I) Perspectiva histórica	1
II) Revisión doctrinal	3
II.1) Calcio	3
II.1.1 El calcio en la fisiología humana	3
II.1.2) Homeostasis del calcio extracelular	15
II.1.2.1) Hormona paratiroidea	16
II.1.2.2) Vitamina D	32
II.1.2.3) Calcitonina	56
II.1.3) Metabolismo del calcio en el paciente crítico	59
II.1.3.1) El calcio citosólico como mediador de lesión celular	59
II.1.3.2) El calcio como agente inotrópico	63
II.1.3.3) La hipocalcemia en el paciente crítico	66
II.1.3.4) La hipocalcemia en la sepsis y el shock endotóxico	81
II.1.3.5) La hipocalcemia en la enfermedad meningocócica	85
II.2 Fósforo	86
II.2.1) El fósforo en la fisiología humana	86
II.2.2) Homeostasis plasmática y regulación renal	88
II.2.3) Metabolismo del fósforo en el paciente crítico	90
II.2.3.1) La hipofosforemia en el paciente crítico	90
II.2.3.2) La hipofosforemia en la sepsis y el shock endotóxico	94
II.2.3.3) La hipofosforemia en la enfermedad meningocócica	94
II.3) Magnesio	95
II.4) La enfermedad meningocócica	98

OBJETIVOS	114
I) Modelo patológico	114
II) Estudio del calcio sérico	114
III) Estudio del fósforo sérico	115
PACIENTES Y MÉTODOS	116
I) Pacientes	116
II) Métodos	116
II.1) Clínicos	116
II.2) Laboratorio	117
II.3) Cálculos y fórmulas empleadas	120
II.4) Patrones de normalidad del metabolismo calcio fósforo	121
II.5) Definiciones	122
II.6) Estudio estadístico	125
RESULTADOS	127
I) Grupos Control	127
II) Grupos Patológicos	129
III) Comparación entre grupos control y patológicos	134
III.1) Edad y sexo	134
III.2) Iones divalentes	134
III.3) Hormonas reguladoras	135
III.3.1) Hormona paratiroidea	135
III.3.2) Vitamina D	136
IV) Calcio sérico	137
IV.1) Incidencia de hipocalcemia	138
IV.2) Edad, sexo, época de ingreso y fármacos previos	139
IV.3) Intensidad de la hipocalcemia	140
IV.4) Calcio sérico y complicaciones	141
IV.4.1) Relacionadas con hipocalcemia	141
IV.4.2) Relacionadas con sepsis meningocócica	141
IV.4.3) Relacionadas con shock séptico meningocócico	145
IV.5) Tiempo de hospitalización en cuidados intensivos	148

IV.6) Evolución de la hipocalcemia	149
IV.7) Mortalidad	151
V) Hormonas reguladoras	152
V.1) Hormona paratiroidea	152
V.1.1) Grupo patológico I	152
V.1.1.1) Niveles de PTH	152
V.1.1.2) Calcio iónico y PTH	153
V.1.1.3) Mantenimiento de la calcemia.....	153
V.1.2) Grupo patológico II	155
V.1.2.1) Niveles de PTH	155
V.1.2.2) Calcio iónico y PTH	155
V.1.2.3) Gravedad de la hipocalcemia y PTH.....	156
V.1.3) Grupos patológicos I y II fusionados	156
V.1.3.1) Incidencia de hiperparatiroidismo	157
V.1.3.2) Calcio iónico y respuesta paratiroidea	157
V.1.3.3) Incidencia de hipocalcemia	157
V.1.3.4) Evolución de la calcemia	157
V.1.4) Excreción urinaria de calcio	160
V.1.5) Excreción urinaria de fósforo	161
V.2) Vitamina D	163
V.2.1) 25 hidroxivitamina D	163
V.2.1.1) Grupo patológico I	163
V.2.1.1.a) Niveles de 25 hidroxivitamina D	163
V.2.1.1.b) Intensidad de la depleción	164
V.2.1.1.c) Calcidiol, edad, sexo, época de ingreso y administración de vitamina D	164
V.2.1.1.d) Calcio iónico y depleción de vitamina D	164
V.2.1.1.e) Hipocalcemia y depleción de vitamina D	164
V.2.1.1.f) Intensidad de la hipocalcemia y calcidiol	165
V.2.1.1.g) Calcidiol y hormona paratiroidea	165
V.2.1.1.h) Calcidiol y demás variables	166
V.2.1.2) Grupo patológico II	166
V.2.1.1.a) Niveles de 25 hidroxivitamina D	166
V.2.1.1.b) Intensidad de la depleción	167

V.2.1.1.c) Calcidiol, edad, sexo y administración de vitamina D	167
V.2.1.1.d) Irradiación solar, calcidiol y calcio iónico	167
V.2.1.1.e) Calcio iónico y depleción de vitamina D	168
V.2.1.1.f) Hipocalcemia y depleción de vitamina D	169
V.2.1.1.g) Intensidad de la hipocalcemia y calcidiol	169
V.2.1.1.h) Calcidiol y hormona paratiroidea	170
V.2.1.1.i) Calcidiol y demás variables	170
V.2.1.3 Grupos patológicos I y II fusionados	170
V.2.1.1.a) Depleción de 25 hidroxivitamina D	170
V.2.1.1.b) Calcidiol, edad, sexo y administración de vitamina D.....	171
V.2.1.1.c) Irradiación solar y depleción de vitamina D	171
V.2.1.1.d) Calcio iónico y depleción de vitamina D	172
V.2.1.1.e) Hipocalcemia y depleción de vitamina D	172
V.2.1.1.f) Hiperparatiroidismo y 25 hidroxivitamina D	173
V.2.1.1.g) Depleción de calcidiol y demás variables	173
V.2.2) Calcitriol	173
V.2.2.1) Niveles de 1,25(OH) ₂ vitamina D	173
V.2.2.2) Calcitriol y vitamina D	174
V.2.2.3) Calcitriol, edad, sexo, época de ingreso y administración de vitamina D..	175
V.2.2.4) Calcio iónico y calcitriol	176
V.2.2.5) Hipocalcemia y calcitriol	176
V.2.2.6) Intensidad de la hipocalcemia y calcitriol	178
V.2.2.7) Calcitriol y hormona paratiroidea	178
V.2.2.8) Calcitriol y demás variables	178
VI) Fósforo sérico	178
VI.1) Nivel de fósforo sérico	178
VI.2) Patrones del fósforo sérico y distribución según edad	178
VI.3) Normofosforemia	180
VI.4) Hipofosforemia	181
VI.5) Hiperfosforemia	182
VI.6) Fósforo sérico y demás variables	183
VII) Magnesio sérico	184

DISCUSIÓN	185
I) Similitud entre grupos	185
II) Definiciones bioquímicas	185
III) Diagnóstico de enfermedad meningocócica invasiva	186
IV) Medicación previa	186
V) Metabolismo calcio – fósforo	186
V.1) Diferencias entre grupo control y patológico	186
V.2 Calcio sérico	187
V.2.1) Medición de la calcemia	187
V.2.2) Incidencia de hipocalcemia	188
V.2.3) Intensidad de la hipocalcemia	188
V.2.4) Complicaciones relacionadas con hipocalcemia	189
V.2.5) Calcio sérico y alteraciones relacionadas con meningococemia	190
V.2.6) Tiempo de ingreso	193
V.2.7) Evolución de la hipocalcemia	193
V.2.8) Mortalidad	194
V.3) Hormonas reguladoras	195
V.3.1) Hormona paratiroidea	196
V.3.2) Vitamina D	198
V.3.2.1) 25 hidroxivitamina D	198
V.3.2.2) Calcitriol	201
V.4) Fósforo sérico	204
V.5) Magnesio sérico	207
V.6) Eje PTH- Vitamina D y metabolismo Ca^{2+} - P en la meningococemia	207
V.6.1) Fisiopatología de la hipocalcemia	208
V.6.2) Fisiopatología de la hipofosforemia	212
CONCLUSIONES	214
RESUMEN	216
BIBLIOGRAFÍA	227

ABREVIATURAS

ABREVIATURAS

CaBP: Proteína transportadora de calcio

Cal: Calcio iónico sérico

CaT: Calcio total sérico

CaTc: CaT corregido para proteínas séricas

Ca_u: Calcio urinario

CID: Coagulación intravascular diseminada

Cr: Creatinina

Cr_p: Creatinina plasmática

Cr_u: Creatinina urinaria

DBP: Proteína transportadora de la vitamina D

EMI: Enfermedad meningocócica invasiva

ECa_(100 FG): Excreción de Ca²⁺/100 ml de filtrado

HPPTH: Hiperparatiroidismo

HC: Hipocalcemia

HVD: Hipovitaminosis D

LCR: Líquido cefalorraquídeo

MC: Meningococemia - Sepsis meningocócica

MM: Meningitis meningocócica

MN: Mononucleares

NT: Necrosis tubular

PDF: Productos de degradación de la fibrina

Pi: Fósforo inorgánico sérico

PMN: Polimorfonucleares

PTH: Hormona paratiroidea

PTHmi: PTH molécula intacta

PTHmm: PTH molécula media

PTHrP: Polipéptido relacionado con la PTH

P_u: Fósforo urinario

PR: Insuficiencia renal aguda prerrenal

RTP: Reabsorción tubular de fosfatos

SDMO: Síndrome de disfunción multiorgánica

SDRA: Distrés respiratorio tipo adulto

SI: Síndrome infeccioso

SIRS: Síndrome respuesta inflamatoria sistémica

SIRS-I: SIRS de etiología infecciosa

SS: Síndrome séptico

SSTA: Shock séptico tardío

SSTE: Shock séptico temprano

VD: Vitamina D

VDR: Receptor de la vitamina D

INTRODUCCIÓN

- INTRODUCCIÓN -

1) PERSPECTIVA HISTÓRICA

Desde mediados de los años 70 (Drop LJ y Lever 1975) hasta la actualidad (Zivin JR, Gooley T, Zager RA y cols, 2001), se ha descrito la hipocalcemia como un hallazgo relativamente frecuente en pacientes críticos, muchos de ellos con sepsis y/o shock endotóxico.

Un trabajo efectuado en 1975 en pacientes adultos críticamente enfermos con patología diversa, refería la aparición de hipocalcemia como una manifestación frecuente y con importante repercusión hemodinámica (Drop LJ y Laver M, 1975).

Sibbald y colaboradores presentaron en 1977 un estudio en 28 pacientes en estado crítico debido a traumatismos severos, alguno de ellos con sepsis y que desarrollaron hipocalcemia. En 27 pacientes se midió el AMPc urinario encontrándose elevado, y en tres la paratohormona (PTH) (fragmento carboxiloterminale) encontrándose también elevada (Sibbald WJ, Sardesai V y Wilson RF, 1977). En 1978 este autor presentó un estudio en 11 pacientes con sepsis e hipocalcemia en los que encuentra valores bajos de PTH (fragmento carboxiloterminale) (Sibbald W, Taylor B, Edmonds M y cols, 1978).

Ese mismo año Taylor publica un trabajo en 62 adultos con patología crítica y sepsis en el que destaca una discreta disminución del calcio iónico (Cal) en todos sus pacientes sépticos (Cal = 0.91 mmol/l). En 17 de estos pacientes se estudió el AMPc urinario y la PTH (fragmento aminoterminale) encontrándose niveles inapropiadamente bajos (Taylor B, Sibbald WJ, Edmonds MW y cols, 1978).

En ninguno de estos trabajos se había estudiado el sistema de la vitamina D. En la década de los 80 aparecieron nuevas publicaciones referidas a pacientes adultos críticos con diversa patología e hipocalcemia, a menudo asociada a sepsis y/o shock endotóxico (Chernow B, Zaloga GP, McFadden E y cols, 1982; Zaloga GP, Chernow B, Cook D y cols, 1985).

Posteriormente aparecen trabajos en los que el eje PTH-Vitamina D es investigado más detenidamente por Zaloga G y Chernow B en un abstract (Zaloga G y Chernow B, 1986). En 1987 los mismos autores amplían el estudio en una publicación de 12 pacientes adultos con patología crítica diversa y sepsis asociada, encontrando hipoparatiroidismo adquirido en cinco casos, deficiencia de 1- α -hidroxilasa renal en cuatro, depleción de vitamina D en dos y resistencia adquirida al 1,25(OH) $_2$ D o calcitriol en uno (Zaloga GP y Chernow B, 1987 - a -). El posible papel de la calcitonina es controvertido. El hallazgo inicial de niveles elevados en pacientes

sépticos y críticos (probablemente procalcitonina) (Lind L, Bucht E y Ljunghall S, 1995), no se ha comprobado ni se ha podido relacionar con la disminución de la calcemia en estudios más recientes en los que la determinación de la calcitonina se ha realizado con una técnica más depurada (Lind L, Carlstedt F, Rastadt J y cols, 2000).

La presencia de hipocalcemia en pacientes críticos se ha relacionado con mayor dependencia de inotrópicos, superior incidencia de complicaciones de y mortalidad más elevada (Chernow B, Zaloga GP, McFadden E y cols, 1982; Cárdenas-Rivero N, Chernow B, Stoiko MA y cols, 1989; Broner CA, Stidham GL, Westenkirchner DF y cols, 1990)

En general todos estos estudios analizan grupos de pacientes con patología poco homogénea, sometidos a múltiples tratamientos y a veces con largas estancias en unidades de cuidados intensivos, circunstancias que afectan a la morbilidad y a la mortalidad independientemente del que haya o no hipocalcemia, y desde el punto de vista patogénico pueden interferir la respuesta fisiológica del eje PTH-Vitamina D o alterar "per se" la calcemia.

En lo que a pacientes pediátricos se refiere, un trabajo efectuado en 1975 en niños con leucemia aguda linfoblástica y sepsis por gram negativos indicaba una elevada incidencia de hipocalcemia (17 de 18 pacientes), sin embargo no se estudió el mecanismo patogénico (Albert DS, Serpick AA y Thompson WL, 1975). Existen publicaciones más recientes referentes a niños críticamente enfermos, con hipocalcemia asociada en los que se estudia la PTH apareciendo hipoparatiroidismo (Cardenas-Rivero N, Chernow B, Stoiko MA y cols, 1989), la calcitonina y la PTH, encontrando hiperparatiroidismo e hipercalcitoninemia (Sánchez CJ, Venkatamaran PS, Parker MK y cols, 1989), y la PTH, la calcitonina y el sistema de la vitamina D encontrando hiperparatiroidismo, hipercalcitoninemia y niveles normales de 25OH vitamina D y calcitriol (Gauthier B, Trachtman H, DiCarmine y cols, 1990).

Sin embargo, estos trabajos adolecen de los mismos defectos que los realizados en adultos, especialmente en cuanto a que analizan grupos con patología crítica muy diversa, en los que los pacientes con sepsis son escasos y raramente contemplan el estudio de la vitamina D.

Se ha descrito hipofosforemia de moderada intensidad en pacientes con infecciones graves por gérmenes gram negativos (Riedler GF y Scheitlin WA, 1969) y en adultos con shock tóxico (Wagner MA, Batts DH, Colville JM y cols, 1981), aunque su aparición es más inconstante

(Aderka D, Schwartz D, Dan M y cols, 1987; Zaloga GP y Chernow B, 1987-a-) y de escasa repercusión sobre la gravedad y el pronóstico. Se trata de un fenómeno aún menos investigado que el de la hipocalcemia, sin embargo su estudio junto con el del magnesio, es indispensable para determinar la patogénesis de la hipocalcemia.

A pesar de que los diferentes aspectos de la meningococemia han sido objeto de estudio en gran cantidad de trabajos científicos, en la literatura consultada sólo existen tres referencias a la aparición de hipocalcemia. Una de ellas, se refiere a la hipocalcemia de manera indirecta, y en el contexto de un estudio sobre la incidencia de hipofosforemia en la meningococemia (Labay Matias MV, Biblioni Sancho J, Reynes Muntaner J y cols, 1983). Otra corresponde a un abstract en que se estudian nueve pacientes con meningococemia, hipocalcemia, hiperfosfatemia y calciuria normales. La PTH no mostró diferencias significativas (Callen M, Morras Y, Eizaguirre I y cols, 1983). El último es una carta al director del Lancet publicada en 1983 que refiere 10 pacientes con meningococemia fulminante e hipocalcemia, que presentan niveles elevados de calcitonina, con respuesta paratiroidea adecuada (Mallet E, Lanse X, Devaux A y cols, 1983). La hipofosforemia también ha sido escasamente investigada y su aparición es inconstante (Mallet E, Lanse X, Devaux AM y cols, 1983), atribuyéndose a causas especulativas no demostradas (ausencia de aportes, gran consumo intracelular de fósforo, y alto aporte de carbohidratos y expansores que favorece su atrapamiento intracelular y aumenta la excreción renal (Labay Matías M, Biblioni Sancho J, Reynes Muntaner J y cols, 1983).

II) REVISIÓN DOCTRINAL

II.1) CALCIO

II.1.1) EL CALCIO EN LA FISIOLÓGÍA HUMANA:

II.1.1.1) Funciones biológicas del calcio:

El calcio (Ca; peso atómico = 40.08 daltons) es el quinto elemento más abundante y el catión divalente fisiológicamente más importante en el organismo humano (Rouse D y Suki WN, 1984). Sin olvidar su papel en la calcificación esquelética, el Ca^{2+} juega una función muy importante en el inicio y la modulación de funciones celulares básicas tanto en condiciones

fisiológicas como patológicas. El Ca^{2+} es esencial para la estabilidad de las membranas neuronales y de la unión neuromuscular, la regulación de la transmisión de señales a través de la membrana celular (activación de proteínas contráctiles) y la modulación de múltiples respuestas biológicas (segundo mensajero en la activación de enzimas celulares). La respuesta celular a drogas, hormonas y neurotransmisores implica la activación de receptores que actúan sobre los canales del Ca^{2+} y a continuación el acoplamiento del Ca^{2+} (segundo mensajero) a sistemas intracelulares (AMPc y fosfatidil inositol) que intervienen en procesos bioquímicos celulares en los que también participa el Ca^{2+} citosólico. Así el flujo de Ca^{2+} a través de la membrana celular y las organelas intracelulares, junto con el mantenimiento del Ca^{2+} citosólico son esenciales para el acoplamiento estímulo - receptor - respuesta. El Ca^{2+} interviene en la activación de células excitables y por tanto en la contracción muscular (acoplamiento excitación-contracción), en la secreción de hormonas (vasopresina) y neurotransmisores (acoplamiento estímulo-secreción), división celular, motilidad celular (quimiotaxis), flujo axónico, actividad enzimática, transporte de fluidos y electrolitos, estructura de la membrana celular y coagulación sanguínea (agregación plaquetaria) (Rasmussen H y Barret PW, 1984; Rasmussen H, 1986 -I-; Rasmussen H, 1986 -II-). Especialmente importante es su papel en la regulación de la contractibilidad miocárdica (Lang RM Fellner SK, Neumann A y cols, 1986; Morgan JP, 1991) y en el mantenimiento del tono vascular (Movsesian MA, 1982).

La disminución aguda del Ca^{2+} sérico puede ser responsable de graves alteraciones cardiovasculares (depresión miocárdica, arritmias, hipotensión) (Drop JL y Laver MB, 1975; Drop LJ, 1985) y neurológicas (Chemow B, Zaloga G, McFaden E y cols, 1982). La disminución crónica repercute sobre el contenido y la movilización del calcio intracelular, así como la respuesta celular a agentes adrenérgicos (Gascon - Barrie, Petit JL, Ethier C y cols, 1997).

II.1.1.2) Requerimientos fuentes y disponibilidad:

La cantidad de Ca^{2+} del organismo varía con el crecimiento y la edad. En el recién nacido a término es de 8.2-9.5 gr/kg de tejido libre de grasa es decir unos 27 gr, estabilizándose en el adulto joven en 18.3-24.8 gr/kg (unos 1200-1700 gr de Ca^{2+} para un peso de 70 kg) (Forbes GB, 1976). Del nacimiento a los 6 meses de vida se necesitan 210 mg/día, de los 6 meses al año 270 mg/día, del año a los tres años 500 mg/día, desde los cuatro a los ocho años 800 mg/día y desde los nueve a los 18 años de 1.000 a 1.300 (American Academic of Pediatrics, 2000). Para un crecimiento progresivo y normal se requiere un depósito de calcio continuado

desde la vida fetal hasta la etapa adulta. Durante la vida fetal se estima que la aposición total de calcio ha sido de unos 30 gr y de 70 durante los dos primeros años de vida llegando hasta 100 gr/año durante la adolescencia. Desde la lactancia a la edad de 10 años el depósito de calcio aumenta de 80 a 150 mg/día, alcanzando los 520 gr/día durante el brote de crecimiento puberal. El aporte cálcico necesario para cubrir los requerimientos, depende de la disponibilidad del Ca^{2+} alimentario, que está en función del contenido en Ca^{2+} de los alimentos ingeridos y de la composición de la propia dieta. La fuente principal de Ca^{2+} es la leche y sus derivados. Los niños alimentados con lactancia materna reciben un aporte de 60 mg de calcio por kilogramo de peso, reteniendo cerca del 70 % de ese aporte, mientras que los alimentados con leche de vaca llegan a un aporte de 170 mg/kg reteniendo sólo el 25-30 % (NIH Consensus Conference, 1994). Las fórmulas artificiales con lactosa incrementan la absorción de Ca^{2+} hasta un 50 % más que las que no la tienen (Zielger EE y Fomon 1983), posiblemente porque la flora intestinal transforma la lactosa en ácido láctico y la disminución del pH en la zona distal del intestino delgado mejora la disponibilidad del Ca^{2+} (Condon JR, Nassim JR, Hible A y cols, 1970). Los hidratos de carbono de la dieta favorecen la absorción, en cambio los fosfatos, citratos, oxalatos, (Heaney RP, Weaver CM y Recker RR, 1998) y fitatos, forman complejos cálcicos insolubles y la disminuyen (Heaney RP, Weaver CM y Fitzsimmons ML, 1991). Los complejos cálcicos alimentarios (caseinato cálcico, fosfatos, fitatos, oxalatos, complejos con ácidos grasos, etc) deben liberar el Ca^{2+} en la forma soluble, es decir la ionizada. La disponibilidad disminuye cuando el pH intestinal es superior a 6 ya que la alcalosis favorece la formación de complejos. En la porción proximal del intestino delgado, el pH oscila entre 3.5 y 6.7 (habitualmente < 6), mejorando la biodisponibilidad y favoreciendo la absorción en duodeno y yeyuno, mientras que a nivel del íleo (pH » 7.6) ocurre lo contrario (Favus MJ, 1984). La importancia del ClH gástrico en la formación de complejos Cl_2Ca más hidrosolubles, más ionizables y quizás más absorbibles, no ha sido constatada en lactantes con acloridia o tratados con inhibidores H_2 . Parece ser que la posible secreción ácida de la mucosa intestinal, el microclima electronegativo del enterocito y la acción de las sales biliares sean más relevantes para la absorción del Ca^{2+} que el ClH gástrico (Bo-Linn GW, Davis GR, Buddrus DJ y cols, 1984).

Al Ca^{2+} de la dieta hay que sumarle el Ca^{2+} endógeno secretado en la saliva, jugo gástrico y bilis. Existe también cierto grado de secreción de Ca^{2+} principalmente a nivel de yeyuno e íleon mediante un mecanismo pasivo por difusión en el que interviene la somatostatina (Favus MJ, Berelowitz M y Coe FL, 1985). Basándose en la determinación del Ca^{2+} fecal después de la administración intravenosa de isótopos de Ca^{2+} , se estima que el Ca^{2+} endógeno excretado por el tubo digestivo es de 150-200 mg/día (4 mg/kg). El Ca^{2+} fecal endógeno (porción de Ca^{2+}

endógeno excretado y no absorbido) es de unos 130 mg, es decir que se reabsorben 70 mg (el 35 %). El Ca^{2+} ingerido menos el Ca^{2+} fecal (Ca^{2+} de la dieta no absorbido más Ca^{2+} endógeno no absorbido) constituye la "absorción neta de Ca^{2+} ".

Parece ser que la fracción absorbida es proporcionalmente inversa a la cantidad ingerida. Esta alcanza su valor máximo cuando se aumenta la ingesta de Ca^{2+} hasta los 45 mg/kg, manteniéndose entonces una meseta en torno a los 15-20 mg/kg (Nordin BE, 1968). En el lactante con una ingesta de Ca^{2+} de 280 mg/día, se absorbe el 70 %, y sólo el 30 % cuando la ingesta es de 840 mg (Kahn B, Straub CP, Robins PS y cols, 1969). Es posible establecer un promedio de absorción neta alrededor del 35-40 % del calcio ingerido. Ya que en el adulto la excreción fecal es de 150-200 mg/día, las pérdidas por sudor son de 30 mg/día y la excreción urinaria es de 150 mg/día, las necesidades diarias de Ca^{2+} serían en torno a 330-380 mg/día (Charles P, Ericksen EF, Hasling C y cols, 1991). Teniendo en cuenta que se recuperan 70 mg de Ca^{2+} endógeno y que la absorción neta del Ca^{2+} de la dieta es del 30 al 40 %, el aporte diario para cubrir esas pérdidas sería de 800 mg/día (Favus MJ, 1984). Esta cifra se aproxima a los aportes recomendados en adolescentes (1.000 – 1.300 mg/día) (Power ML, Heaney RP, Kalkwarf HJ y cols, 1999). En preescolares y lactantes el aporte es proporcionalmente menor (500 y 210-270 mg/día respectivamente) (American Academic of Pediatrics, 2000).

II.1.1.3) Absorción y transporte intestinal:

En condiciones normales se absorbe principalmente en el intestino delgado proximal, si bien la administración de Ca^{2+} marcado en voluntarios humanos ha demostrado que en la totalidad del tracto intestinal es factible la absorción de Ca^{2+} siendo máxima a nivel del duodeno y la porción proximal del yeyuno (Birge SG, Peck WA, Berman M y cols, 1969; Holick, 1995). En pacientes con resección intestinal amplia a los que se ha administrado Ca^{2+} marcado, la absorción de Ca^{2+} permanece normal y disminuye si el paciente ha sido ileostomizado, lo que demuestra que la absorción también es factible a nivel de colon (Hylander E, Ladefoged HD y Jamum S, 1980). La absorción pasiva dependiente de la concentración intraluminal de Ca^{2+} se efectúa principalmente a nivel yeyunoileal. La absorción activa se produce a nivel de la región duodenal y porción proximal del yeyuno y es dependiente del $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ (DeLuca H, 1988) y sus análogos sintéticos (Holick MF, Seemler HG, Schnoes HK y cols, 1973). No todas las regiones del intestino responden igual al $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. En el duodeno, la máxima absorción se logra administrando dosis fisiológicas diarias de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ durante un periodo de tres a nueve días. La administración de dosis mayores no proporciona una mayor tasa de absorción. A nivel del colon

la absorción de Ca^{2+} estimulada por calcitriol sigue un patrón similar al duodenal (Hylander E, Lodefoged HD y Jamum S, 1980). La región yeyuno ileal responde mal al $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ ya que se necesitan dosis más altas o tratamientos más prolongados para conseguir una absorción muy inferior (Lee DB, Walling MV, Levine BS y cols, 1981). La tasa de absorción intestinal de Ca^{2+} varía según los requerimientos corporales siendo máxima durante el crecimiento o en los estados carenciales de Ca^{2+} . En estas situaciones existe una estimulación de la actividad de la $25(\text{OH})\text{D}-1-\alpha$ hidroxilasa renal con mayor producción, mayores niveles séricos y mayor acumulación intestinal de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ (Hugues MR, Brumbaugh PH, Haussier MR y cols, 1975).

El Ca^{2+} debe atravesar la superficie de los microvilli (borde en cepillo), la membrana basolateral de la lamina propia y la estructura tisular de la unión intercelular (relativamente permeable a iones y pequeñas moléculas en solución) (Bronner F, 1987):.

II.1.1.3.a) Captación en el borde en cepillo: Pasiva: En ausencia del transporte activo facilitado por el calcitriol, la absorción de Ca^{2+} por difusión pasiva está limitada al 5-10 % del Ca^{2+} ingerido. Consiste en un proceso de difusión que depende de la concentración intraluminal de Ca^{2+} . El gradiente químico es muy elevado ya que la concentración intracelular de Ca^{2+} es de 1 mM o incluso menor y la luminal es de 3 a 8.5 mM (Lee CO, Uhm D y Dresner K, 1980). Además el gradiente de concentración del sodio produce un potencial transmembrana electro-negativo (entre -40 y -70 mV), que favorece la absorción (Okada Y, Irimajiri A e Inouye A, 1977).

Activa: Cuando la concentración intraluminal es inferior a 5 mM la absorción se hace mediante un mecanismo activo dependiente del $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ (Gallagher JC, 1982) y con la intervención de las proteínas ligadoras del Ca^{2+} y la fosfatasa alcalina del borde en cepillo (complejo fosfatasa alcalina- Ca^{2+} -ATPasa) (Rasmussen H, Matsumoto T, Fontaine O y cols, 1982; Fullmer CS, 1992). La calmodulina ligaría el Ca^{2+} a nivel del borde en cepillo protegiendo la estructura de las microvellosidades de la proteólisis calcio inducida (Rasmussen H, 1986 -I-). El hecho de que en el intestino del pollo el efecto biológico del $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ es muy rápido (entre 1 y 15 minutos), se contradice con una acción genómica, sugiriendo que en determinados casos la absorción puede ser favorecida por la vitamina D sin necesidad de sintetizar la proteína transportadora (Nemere I, Yosimoto Y y Morgan AW, 1984).

En el duodeno y el yeyuno proximal si la concentración intraluminal de Ca^{2+} es baja ($\gg 2.4$ mM), la absorción neta ($\text{nmol}/\text{cm}^2/\text{h}$) es un proceso activo y saturable alcanzado un valor máximo a 3 mM. En el ciego donde la tasa de absorción por unidad de superficie es mayor, la absorción es fundamentalmente pasiva, dependiente de concentraciones intraluminales altas ($\gg 8$ mM) y en principio no saturable. Su disminución o incremento en relación con el estado de repleción de

vitamina D sugiere también un transporte activo (Favus MJ, Kathalia SC y Coe FL, 1981).

II.1.1.3.b) Transporte intracelular: Para el desplazamiento del Ca^{2+} desde el borde en cepillo hasta la membrana basolateral, el calcitriol se une a un receptor citosólico intestinal localizado en todo el tracto digestivo, pero preferentemente en el duodeno (Rasmussen H, Max EE y Goodman DPB, 1977), induciendo la síntesis de proteínas transportadoras de Ca^{2+} entre ellas la proteína 5 (Kumar R; 1984) y la CaBP o calbindina (Norman AW, Roth J y Ocil L, 1982; Dupret JM, Bun P, Perret C y cols, 1987; DeLuca H, 1988), que liga cuatro átomos de calcio por cada molécula y aumenta la disponibilidad de calcio en la membrana basolateral, activa la fosfatasa alcalina-calcio ATPasa, modula la salida de calcio mitocondrial y regula enzimas intracelulares como la calmodulina (Wasserman RH, Fullmer CS y Shimura F, 1984; Wasserman RH, Chandler JS, Meyer SA y cols, 1992; Holick, 1995). El calcitriol también interviene en la actividad de las bombas de los canales del calcio de la membrana citoplasmática del enterocito (Kumar R, 1991).

II.1.1.3.c) Transporte a través de la membrana basolateral: Al igual que en el resto de las células, se efectúa contra un gradiente electroquímico. La extrusión del Ca^{2+} se efectúa mediante la bomba Ca^{2+} -ATPasa dependiente (Schatzman HJ, 1985) modulada por la calmodulina (Nellans NH y Popovitch JE, 1981) y favorecida por el $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ (Mircheff AK, Walling MV, Van Os CH y cols, 1977). El otro mecanismo de extrusión de Ca^{2+} es la bomba Na^+ - K^+ -ATPasa dependiente (Blaustein MP, 1974). La estructura tisular de la unión intercelular es selectiva para los cationes, posiblemente a causa de los grupos electronegativos fijados en su estructura que restringen la movilidad de los aniones (Frizzel RA y Schultz SC, 1972). La secreción de Ca^{2+} hacia la luz está en función de la concentración del Ca^{2+} intraluminal (Favus MJ, 1984). Parte del Ca^{2+} absorbido pasa a los tejidos blandos, otra parte permanece en el extracelular y una parte muy importante pasa a la matriz ósea. El Ca^{2+} no absorbido se expulsa por las heces constituyendo el Ca^{2+} fecal, alrededor de 150-200 mg/día en el adulto. Parte del Ca^{2+} sérico se excreta por riñón, y una pequeña cantidad por el sudor y la secreción láctea.

II.1.1.4) Excreción renal:

La excreción renal de calcio depende de la carga filtrada y esta de la absorción intestinal de calcio y de la fracción procedente de la liberación del tejido óseo. También influye el filtrado glomerular y la el rendimiento y la integridad de los mecanismos de reabsorción tubular. La calciuria se incrementa durante la infancia pasando de 40 mg/día antes de los tres años a 80 mg/día antes de iniciarse el desarrollo puberal. Se incrementa rápidamente durante la pubertad

para alcanzar los valores normales del adulto (160 – 250 mg/día). De la fracción plasmática dializable (Ca^{2+} iónico y Ca^{2+} unido a complejos) se filtran en el glomérulo unos 275 mmol/día. En el túbulo se reabsorbe el 95-99 % y se excreta el 1-5 % (Le Grimellec C, Pougeoul P y De Rouffignac C, 1975).

II.1.1.4.a) Túbulo contorneado proximal: Se reabsorbe el 65 %, en su mayor parte, de forma pasiva y acoplada al transporte de Na, sobre todo en la zona cortical del túbulo contorneado proximal (Le Grimellec C, Roinel M y Morel F, 1973 -I-; Jacobson HR, 1979). De la totalidad del Ca^{2+} reabsorbido por el túbulo contorneado proximal, una pequeña porción (20 %) se absorbe activamente contra gradiente electroquímico, un 10 % a nivel de la porción yuxtamedular del túbulo contorneado proximal (Bomsztyk K y Wright FS, 1982) y otro 10 % en la porción recta del túbulo proximal (Rouse D, Ng RC Y Suki WN, 1980). En el túbulo proximal y también en el distal existen receptores para el calcitriol (Norman AW, Roth J y Orci L, 1982) que intervienen en la reabsorción de Ca^{2+} y Pi aunque su importancia fisiológica cuestionable ya que el déficit de vitamina D el riñón puede absorber hasta el 99 % del Ca^{2+} filtrado (Kumar R, 1984). La alcalosis aguda (Sutton RA, Wong NLM y Dirks JA, 1979), aumenta la reabsorción en túbulo contorneado proximal. La expansión volémica, la sobrecarga salina (Agus ZS, Chiu PJS y Goldberg M, 1977; Matkovic V, Ilich JZ, Andon MB y cols, 1995), la depleción crónica de fosfato (Duffy WB, Nrothapalli R, Suki WN y cols, 1982), la acidosis aguda (Sutton RA, Wong NLM y Dirks JH, 1979), la hiperglucemia (De Fronzo RA, Goldberg M y Agus CS, 1976), la acetazolamida (Beck LH y Goldberg M, 1973) y la hipermagnesiemia (Quamme GA y Dirks JH 1980) la disminuyen.

II.1.1.4.b) Asa de Henle: Se reabsorbe un 20 – 30 %, principalmente en la porción ascendente (Rocha AS, Magaldi JB y Kokko JP, 1977). La tasa de reabsorción oscila de 0.8 a 7.4 pEq/ml/minuto siendo en su mayor parte pasiva y acoplada al Na^+ . Se efectúa en la porción medular del asa (Suki WN, Rouse D, Ng RCK y cols 1980). En la porción cortical del asa, existe cierto grado de transporte activo (Rocha AS, Magaldi JB y Kokko JP. 1977; Suki WN, Rouse D, Ng RCK y cols, 1980) sensible a la PTH y mediado por el sistema adenil ciclasa-AMPc (Shareghi GR y Agus ZS, 1982; Chabardes D, Imbert M Clique A y cols, 1975). Algunos autores han encontrado también un mecanismo voltaje dependiente (Bourdeau JE y Burg MB, 1979). En cualquier caso la absorción activa está controlada por el metabolismo aeróbico y es independiente de la actividad Ca-ATPasa y $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATPasa}$ (Imai M, 1978). Al igual que en la célula paratiroidea, en el riñón se han clonado receptores para el calcio (Riccardi D, Park J, Lee WS y cols, 1995), localizados en el asa de Henle (Riccardi D, Hall AE, Chatopadhyay N y cols, 1998),

cuya activación disminuye el transporte de Ca^{2+} y Mg^{2+} (Brown EM, 1999) y también el de Na^+ (El-Hajj Fuleijan G, Seifte J, Scott J y cols, 1998). La depleción de fosfatos disminuye la reabsorción de Ca^{2+} en el asa de Henle y puede ser parcialmente corregida con la administración de PTH (Duffy WB, Nrothpalli R, Suki WN y cols, 1982). Existe relación entre el transporte de Ca^{2+} y Mg^{2+} , probablemente localizada a nivel del asa de Henle ya que en la hipermagnesemia la reabsorción de Ca^{2+} disminuye (Quamme GA, 1980).

II.1.1.4.c) Túbulo contorneado distal: Se reabsorbe del 10 al 14 % del Ca^{2+} filtrado. El sistema tiene capacidad para reabsorber hasta el 90% del Ca^{2+} presente en la luz tubular, y es el segmento renal que más influye en la concentración final de Ca^{2+} en la orina (Le Grimmelc C, Roinel M y Morel F, 1973 -II-). El proceso se realiza contra gradiente electroquímico (Costanzo LS y Windhager EE, 1978), mediante un proceso activo no dependiente del Na^+ y favorecido por la PTH (Costanzo LS y Windhager EE, 1980). La acidosis aguda disminuye la reabsorción, y la alcalosis (Sutton RA, Wong NLM y Dirks JH, 1979) y los diuréticos tiazídicos la aumentan (Costanzo LS y Windhager EE, 1980). Tanto en el tramo distal como en el colector es donde se localizan los mecanismos específicamente calciúricos.

II.1.1.4.d) Túbulo colector: Se reabsorbe una pequeña porción (alrededor del 1 %) (Bengele HH, Alexander EA y Lechene CP, 1980). El mecanismo es independiente del transporte de sodio y parece ser activo y voltaje dependiente (Bourdeau JE y Hellstrom RJ, 1982) no influido por la PTH y si por la depleción crónica de fosfato (Wong NML, Quamme GA, O'Callaghan TJ y cols, 1980). En la membrana apical del túbulo existe también un receptor sensible al calcio y posiblemente el responsable de la disminución de la capacidad de concentración urinaria observada en la hipercalcemia (Suki WN, Eknoyan G, Rector FC y cols, 1969), y cuya función consistiría en disminuir el nivel de Ca^{2+} urinario y el efecto de la vasopresina, evitando la formación de cálculos durante la antiuresis (Brown EM, 1999).

II.1.1.5) Distribución:

El Ca^{2+} se encuentra en el organismo humano en tres formas: Libre o ionizado, ligado a proteínas y formando complejos inorgánicos. Se distribuye en dos compartimentos: Oseo (99.4 %) y extraóseo (0.6 %) y este a su vez se reparte entre el espacio extracelular (0.1%) y los tejidos blandos (0.5 %) (Bringham FR, Demay MB y Kronenberg, 1998)

II.1.1.5.a) Calcio óseo: Representa el 99 % del calcio total y se encuentra principalmente en forma de hidroxapatita. Alrededor del 0.4 % del calcio óseo total pertenece a la llamada "reserva o pool óseo fácilmente intercambiable". Esta fracción está en equilibrio con el plasma y es rápidamente intercambiable en pocos minutos.

II.1.1.5.b) Calcio extracelular: El Ca^{2+} extracelular está constituido por el calcio total plasmático (CaT) cuya concentración oscila entre 8.8 y 10.4 mg/dl (2.25-2.50 mmol/l) (Clayton B, 1982), distribuyéndose en tres fracciones:

Calcio iónico o "calcio libre": Representa el 40 - 65 % del CaT constituyendo la fracción biológicamente activa sensible a la regulación homeostática y disponible para los requerimientos de flujo de Ca^{2+} a través de la membrana celular. Esta fracción es la responsable de los síntomas clínicos que aparecen en las situaciones de hiper o hipocalcemia. Está regulado y es a su vez regulador de las hormonas que modulan el metabolismo fosfocálcico. Su concentración normal es de 4.6 - 5.5 mg/dl; 1.15 - 1.37 mmol/l (Moore EW, 1970). Está en equilibrio con el Ca^{2+} unido a proteínas, Ca^{2+} ligado a complejos y con el Ca^{2+} libre intercambiable del pool óseo.

Calcio unido a complejos: Corresponde al 5-15 % del CaT. Está unido a aniones de bajo peso molecular, principalmente bicarbonatos, citratos, lactatos, sulfatos y fosfatos. Atraviesa las membranas biológicas (glomérulo) y constituye con el Cal, la fracción ultrafiltrable.

Calcio unido a proteínas: Representa el 30-55 % del CaT y repartíendose entre la albúmina (20-35 %) y las α y β globulinas (10-20 %). Biológicamente es inerte y no ultrafiltrable. El equilibrio entre las tres fracciones depende de varios factores. El aumento o la disminución de las proteínas séricas comporta variaciones del mismo signo en el CaT. Los iones H^+ compiten con el Ca^{2+} para ligarse a la albúmina. La alcalosis aumenta la unión del Cal a las proteínas séricas y puede hacer que este disminuya. En la acidosis ocurre lo contrario. La unión a aniones de bajo peso molecular, llamados genéricamente quelantes, forma complejos y su aumento brusco puede disminuir el Cal. El desequilibrio entre las tres fracciones sólo va a afectar al Cal en situaciones extremas, muy prolongadas, o cuando fallan los mecanismos reguladores.

II.1.1.5.c) Calcio intracelular: La cantidad total del calcio intracelular es de unos 2 gr. La mayor parte se encuentra en forma no libre, a nivel de la porción interior del lecho de la membrana, en las invaginaciones de la membrana hacia el retículo endoplásmico (sistema tubular transversal), secuestrado en la mitocondria y el retículo endoplásmico y ligado a proteínas transportadoras específicas y a iones polivalentes (fosfato y citrato). El Ca^{2+} se encuentra en el líquido citoplasmático (citósol) a una concentración muy baja (100 a 200 mM) siendo mucho mayor en el espacio extracelular (10^6 mM) (Murphy E y Mandel LJ, 1982)

permitiéndole coexistir con altos niveles de fosfato intracelular sin riesgo de precipitación. La diferencia de concentración de Ca^{2+} entre el espacio intracelular y el espacio extracelular (5.000 a 10.000 superior) y la electronegatividad del espacio intracelular (-85 a -55 mV) proporciona un gradiente electroquímico que facilita la entrada del Ca^{2+} . Este gradiente debe ser mantenido porque es esencial para la viabilidad celular ya que el paso incontrolado de Ca^{2+} al espacio intracelular desencadena un proceso letal para la célula (activación de lipasas, proteasas, nucleasas, generación de radicales libres, etc). El gradiente se mantiene gracias a la relativa poca permeabilidad de la membrana celular para el Ca^{2+} , la actividad de sistemas enzimáticos que extraen Ca^{2+} del intracelular al extracelular y mediante organelas intracelulares que captan y extraen Ca^{2+} del citosol. Ambos procesos requieren energía.

II.1.1.5.c₁) Regulación de la concentración del calcio intracelular: La membrana celular es poco permeable al Ca^{2+} y para que este actúe como segundo mensajero la concentración del Ca^{2+} citosólico ha de elevarse hasta el rango micromolar. Para ello, la permeabilidad debe aumentar, o los depósitos intracelulares deben liberar el Ca^{2+} que contienen. El rendimiento del sistema es tan alto, que la concentración del Ca^{2+} citosólico puede elevarse de 200 a 1.000 mM en tan sólo 1-2 minutos mediante la inundación del citosol con 20.000 - 50.000 nanomoles de Ca^{2+} /l. Sin embargo esto conduce a un aumento del Ca^{2+} citosólico, relativamente pequeño (200 - 400 nM) y no sostenido, ya que existen dos mecanismos de extrusión, uno a través de la membrana celular y otro a través de la membrana mitocondrial (Rasmussen H, 1986 -I-).

a) Membrana celular: La entrada de calcio al interior de la célula se produce a través de la activación de los llamados canales del calcio que consisten en un serie de macromoléculas protéicas que atraviesan la pared lipídica de la membrana celular. Los principales tipos identificados son los voltaje dependientes que se activan al producirse variaciones en el potencial de membrana y los receptor dependientes que se activan cuando un agonista (angiotensina II, α adrenérgicos o β 1 adrenérgicos), actúa sobre los receptores de superficie (Braunwald E, 1982). En las células de la musculatura lisa vascular existen ambos tipos mientras que en la musculatura cardíaca parecen ser exclusivamente voltaje dependientes. Mediante la técnica del parche de membrana se han identificado tres tipos de canales del calcio denominados L, T y N (Nowicky M, Fox A y Tsien R, 1985). Los canales del calcio-L se activan a niveles de potencial de membrana superiores a - 30 mV, y se inactivan muy lentamente permitiendo aperturas de larga duración. A nivel cardiovascular intervienen en el acoplamiento excitación-contracción del músculo liso y cardíaco, la fase 2 del potencial de acción cardíaco, y en la regulación de la velocidad de despolarización de los nodos senoauricular y aurículo-ventricular (Hagiwara N, Irisawa H y Kameyama M, 1988). Los canales del calcio-T se activan a

- 80 mV y se inactivan rápidamente permitiendo aperturas transitorias. Parecen estar involucrados en la génesis de la fase 4 de despolarización lenta diastólica de las células marcapaso cardíacas y vasculares, en la liberación de neurotransmisores cerebrales, y en la secreción de hormonas a nivel de hipófisis y cortex adrenal (Tsien R, Lipscombe D, Madison D y cols, 1988). Los canales del calcio-N al igual que los T requieren un potencial muy electronegativo (- 80 mV) para activarse. Parece ser que regulan la liberación de los neurotransmisores desde los terminales nerviosos (Nowycky M, Fox A y Tsien R, 1985). El calcitriol activa la entrada de Ca^{2+} a través de los canales voltaje-dependientes (Billaudel BJ, Delbancunt AP, Sutter BC y cols, 1993). Los antagonistas de los canales del calcio bloquean la entrada del ion a través de los canales del calcio-L pero no a través de los N o T. La histamina, la angiotensina II y las catecolaminas estimulan la entrada de Ca^{2+} por los canales del calcio-L. Existe otro mecanismo de entrada de Ca^{2+} , el intercambio $\text{Na}^+ - \text{Ca}^{2+}$ que no es inhibido por los antagonistas de los canales del calcio.

b) Sistemas enzimáticos de extracción de calcio: Su función es mantener constante el nivel basal del Ca^{2+} citosólico, y modularlo según las necesidades metabólicas. La extracción de Ca^{2+} se efectúa mediante dos mecanismos de transporte activo existentes a nivel de la membrana celular: **Sistema Ca-ATPasa-dependiente:** Es un sistema de transporte de baja capacidad y alta afinidad para el Ca^{2+} cuya función es la regulación fina del nivel del Ca^{2+} citosólico. Utiliza la energía de la hidrólisis del ATP (Schatzman HJ, 1985). El sistema está acoplado en feed-back con la calmodulina, de manera que la afinidad del sistema para el Ca^{2+} aumenta o disminuye según sea necesario, regulando el transporte de Ca^{2+} al extracelular (Vicenzi FF y Larsen FL, 1980). Otros mecanismos de autorregulación incluyen la fosforilización de la bomba del Ca^{2+} por los sistemas AMPc, GMP y protein-kinasa-C dependientes (Carafoli E, 1984; Lagast H, Pozan F, Waldwogel FA y cols, 1984). En el adipocito la insulina parece inhibir el sistema Ca-ATPasa-dependiente (Carafoli E, 1981). **Sistema Ca-ATPasa-independiente:** Es un sistema de transporte de alta capacidad y baja afinidad para el Ca^{2+} . Cuantitativamente es el más importante, con una capacidad de extracción 30 veces superior. No depende de la energía de la hidrólisis del ATP sino de el gradiente electroquímico generado con la extracción de Na^+ hacia el espacio extracelular mediante la bomba Na-K-ATPasa. El sistema intercambia un ion Ca^{2+} hacia el extracelular por tres de Na^+ al intracelular (Blaustein M, 1974). El aumento del Na^+ en el intracelular, la caída de la concentración del Na^+ en el extracelular y la despolarización de la membrana, disminuyen el rendimiento del sistema (Friedman PA, Figueiredo JF, Maak T y cols, 1981) y la elevación del pH del citoplasma lo mejora (DiPolo R y Beauge L, 1982).

c) Organelas intracelulares: Mitocondria: Es un sistema de alta capacidad y baja afinidad

para el Ca^{2+} , almacenándolo en complejos ligados al Pi, a una concentración de 500 - 10.000 mM/l. La captación de Ca^{2+} depende del gradiente electroquímico que establece la salida de iones hidrógeno⁺ a través de la membrana mitocondrial (Fiskum G y Lehniger AL, 1982). Se acepta que la liberación de Ca^{2+} hacia el citosol, está regulada por un sistema Ca^{2+} - Na^{+} o Ca^{2+} - H^{+} ATP-independiente (Carafoli E, 1982). Durante los periodos de baja actividad celular, la mitocondria estabiliza los niveles del Ca^{2+} citosólico. Durante los periodos de alta actividad, la incorporación de Ca^{2+} a la mitocondria es mucho mayor previniendo la sobrecarga de Ca^{2+} (Nichols D, 1978; Borle A, 1981). **Reticulo endoplásmico:** Es un sistema de baja capacidad y alta afinidad para el Ca^{2+} . Constituye la mayor fuente de Ca^{2+} del citosol para aumentos rápidos y transitorios. La captación de Ca^{2+} se efectúa mediante un sistema Ca^{2+} -ATPasa Mg^{2+} -dependiente (Black BL, Jarret L y McDonald JM, 1980). La acidosis intracelular interfiere este sistema (Moore L, Fitzpatrick DF, Chen TS y cols, 1974).

d) Proteínas transportadoras específicas: El Ca^{2+} del citosol es metabólicamente inerte, y necesita la proteína receptora específica para formar el complejo activo. Estas proteínas actúan como ligandos reversibles para el Ca^{2+} , y también regulan la concentración del Ca^{2+} citosólico. La proteína reguladora más abundante, presente en todas las células vegetales y animales es la calmodulina (Cheung WY, Lynch TJ y Wallace RV, 1978; Cheung WY, 1980), siendo además filogenéticamente, la más antigua (Marx JL, 1980). Una célula animal contiene más de 10 millones de moléculas de calmodulina. Es un polipéptido simple de 148 aminoácidos con un PM de 16.700 daltons. Posee cuatro zonas de alta afinidad para el Ca^{2+} . La forma activa es el complejo calmodulina-calcio que unida a diversos apoenzimas (adenil-ciclase, miosin-kinasa, fosfolipasa A, AMPc y fosforilasa-kinasa), forma holoenzimas activos que modulan los diferentes procesos celulares y biológicos (Brostrom C, Huang Y, Breckem-Vidga B y cols, 1975). También regula la actividad del sistema de transporte Ca^{2+} - ATPasa independiente, con importante papel en la homeostasis del Ca^{2+} citosólico (Lynch TJ y Cheung WY, 1979). La troponina del músculo estriado tiene tres subunidades: La troponina T que se une a la tropomiosina, la troponina I que inhibe la actinmiosina - ATPasa y la troponina C, que confiere Ca^{2+} -sensibilidad al sistema contráctil (Ebashi S, Mikawa T, Hirata M y cols, 1978). La parvalbúmina del músculo esquelético, es una proteína sarcoplásmica de un peso molecular de 12.000 daltons, que también regula la actividad muscular (Rinaldi M, Haiech J, Pavlovitch T y cols, 1982). Otras proteínas transportadoras son la proteína S-100 de los melanocitos y células de Langerhans de la piel y del sistema nervioso, la calbindina vitamina D dependiente, que interviene en el transporte de Ca^{2+} en el enterocito (Norman A, Roth J y Orci L, 1982), la Ca-BP del cartilago óseo y la S-CaBP vitamina D-dependiente de las células basales de la piel (Rinaldi ML, Haiech J, Pavlovitch T y cols, 1982).

En los osteoblastos y osteoclastos se encuentran la osteonectina y la osteocalcina (Hauschka P, Lian J y Gallop P, 1975), necesaria para la conversión postranslacional de la protrombina en los microsomas hepáticos, a las formas plasmáticas unidas al Ca^{2+} (osteocalcina vitamina-K-dependiente) (Gallop P, Lian J y Hauschka P, 1980).

II.1.1.5.c2) Papel del calcio intracelular en la fisiología: El flujo del Ca^{2+} a través de las membranas celulares, y el conjunto de los complejos procesos metabólicos que le acompañan, constituye el sistema del " Ca^{2+} mensajero". A través del mismo, los mensajeros extracelulares regulan múltiples procesos biológicos. El sistema se relaciona estrechamente con los denominados primer (hormonas) y segundo mensajeros (AMPC), constituyendo con ellos la terna de los mensajeros celulares. Básicamente, existen dos ramas funcionales la de la **Ca-Calmodulina**, para las respuestas celulares breves (neurosecreción y contracción del músculo estriado esquelético y cardíaco) y la fase inicial de las respuestas prolongadas y la de la **C-Kinasa**, responsable de la fase sostenida de la respuesta celular prolongada (contracción del músculo liso, secreción de aldosterona, secreción de insulina glucosa inducida y glucogenolisis).

II.1.2) HOMEOSTASIS DEL CALCIO EXTRACELULAR

La calcemia se mantiene casi constante a lo largo del día, existiendo una pequeña disminución del Cal al atardecer, estimada en 0.07 mmol/L (Markowitz M, Rotkin L y Rosen LF, 1982) y que representa sólo un 5.6 % de variación para un Cal promedio de 1.24 mmol/L. Esta disminución es muy pequeña si se compara con los cambios diurnos existentes en el fosfato sérico o con el ritmo circadiano de la glucosa, el cortisol y otras hormonas. Para el mantenimiento de la calcemia no se requiere el Ca^{2+} de la dieta ya que la PTH y el calcitriol movilizan Ca^{2+} óseo suficiente. Disminuciones tan pequeñas como 0.03 mmol/l producen ya aumento del nivel de PTH (Mallette LE, 1989). Incluso en las horas de mayor entrada de Ca^{2+} al organismo (durante la absorción intestinal de Ca^{2+}), la estabilidad en los niveles séricos del Cal se mantiene. Esta regulación tan estrecha es posible gracias a la acción coordinada de las hormonas calciotrópicas, vitamina D, PTH y calcitonina, sobre los órganos diana (intestino, hueso y riñón). Sin embargo la regulación mediante las hormonas calciotrópicas no explica las variaciones circadianas ni tampoco los fenómenos de regulación anticipada presente en la homeostasis cálcica. El intercambio entre el fluido extracelular y el fluido óseo rico en Ca^{2+} puede explicar esta regulación extrahormonal (Parfitt AM, 1987; Parfitt AM, 1989).

I.1.2.1) HORMONA PARATIROIDEA

II.1.2.1.a) Síntesis y estructura:

La glándula paratiroidea deriva de las estructuras endodérmicas del 3º y 4º arco branquiales, y comienza a sintetizar hormona hacia la 12ª semana de gestación. En humanos el gen de la PTH se encuentra localizado en el brazo corto del cromosoma 11, cercano al de la insulina. La glándula posee dos tipos de células, las principales y las oxifílicas. Las células principales producen PTH, una proteína secretoria (SP-I) cuya función fisiológica aun se desconoce (Gorr S, Dean W, Radley T y cols, 1988) y durante la vida fetal un polipéptido relacionado con la PTH llamado proteína PTH-relacionada (PTHrP) con una importante función en el metabolismo óseo del feto y en el transporte transplacentario de calcio (Mallette L, 1991). No se conoce aún bien el papel fisiológico de las células oxifílicas.

El gen de la PTH humana se localiza en el brazo corto del cromosoma 11 y codifica la molécula precursora, un polipéptido de cadena única con 115 aminoácidos y 14.000 daltons de peso molecular, la pre-pro-PTH que es procesada en el retículo endoplásmico (Rosol T, Steinmeyer C, McCauley LK y cols, 1995). Al separarse los 25 primeros aminoácidos del extremo aminoterminal, da lugar a un polipéptido de 90 aminoácidos y 10.200 daltons (pro-PTH). A nivel del aparato de Golgi pierde 6 aminoácidos, quedando un polipéptido de 84 aminoácidos y 9425 daltons, que es la propia PTH (Habener JF, Rossemblat M, Kemper B y cols, 1978; Keutmann H, Sauer MM, Hendy GN y cols, 1978). Empaquetada en los gránulos secretorios queda lista para ser secretada, almacenada o degradada en la propia célula. La secuencia mínima para la actividad biológica completa se encuentra en los 34 aminoácidos del terminal amino, y contiene la secuencia esencial para la fijación al receptor y su activación. La capacidad para almacenar la hormona es limitada, por lo que la PTH es secretada a veces y degradada a aminoácidos por las propias células principales mediante mecanismos enzimáticos dependientes del calcio.

II.1.2.1.b) Regulación de la secreción:

Calcio: La concentración de Ca^{2+} en el extracelular es el principal regulador de la síntesis y secreción de PTH (Brown EM, LeBoff MS, Oetting M y cols, 1987; Akerstrom G, Rastad J, Ljunghall S y cols, 1991), de modo que disminuciones en el calcio extracelular tan pequeñas como 0.03 mmol/l, producen liberación de hormona paratiroidea (Mallette LE, 1989). En la membrana plasmática de las células paratiroideas se ha clonado un receptor sensible al calcio

que también existe en riñón, hueso (Brown EM, Gamba G, Riccardi D y cols, 1993; Brown EM, Pollak M Seidman CE y cols, 1995) y tejidos tan ajenos al metabolismo calcio - fósforo como el sistema nervioso central (Rogers KV, Dunn CK, Hebert SC y cols, 1997). El receptor consistente en una glicoproteína de 1078 aminoácidos cuyo gen está localizado en el cromosoma 3q13.3-q21 (Thakker RV, 1998). La glicoproteína incluye tres regiones estructurales: a) Un dominio aminoterminal extracelular que contiene agrupaciones de aminoácidos ácidos cuya posible función sería facilitar su unión al calcio iónico plasmático; b) Siete dominios transmembrana similares a los que presentan la familia de receptores asociados a proteínas G y c) Un dominio citoplasmático carboxiterminal (Chattopadhyay N Mithall A y Brown EM, 1996). Una vez activado el receptor sensor de superficie, se inicia la síntesis de la fosfolipasa C a través de su interacción con una proteína G. La activación de la fosfolipasa C conduce al acúmulo de inositol trifosfato y Ca^{2+} (Brown E, Enyedi P, LeBoff M y cols, 1987). La activación por la hipocalcemia promueve la secreción de PTH y la proliferación de las células paratiroides (Brown E, Vassilev P, Quinn S y cols, 1999; Brown E, 2000). También es sensible a la hipercalcemia, movilizándolo el Ca^{2+} intracelular, favoreciendo el paso de Ca^{2+} extracelular al citosol y la hidrólisis del fosfoinositol, mecanismos que interfieren la liberación y la síntesis de PTH (Garret J, Capuano I, Hammerland L y cols, 1995; Akizawa T, Ogata H, Kiowa F y cols, 1999).

Determinando una serie de valores de Cal y sus correspondientes niveles de PTH en respuesta a la hipercalcemia o hipocalcemia, se observó que la secreción de PTH frente al estímulo de la calcemia adopta una forma sigmoidal (Brown EM, 1983). La curva sigmoidal PTH-Cal es un modelo matemático que consta de cuatro parámetros: 1) *PTH-Max*: Máximo nivel previsible de secreción de PTH como respuesta a la hipocalcemia; 2) *PTH-Min*: Mínimo nivel previsible de secreción de PTH como respuesta a la hipercalcemia; 3) *Set point*: Nivel sérico de Cal correspondiente a un nivel sérico de PTH intermedio entre el *PTH-Max* y el *PTH-Min*; 4) *Slope*: Porción de la curva que refleja los cambios esperados en el nivel sérico de PTH para diferentes cambios en el Cal partiendo del *set point*. Fisiológicamente los puntos *PTH-Max* y *PTH-Min* reflejan la parte funcional de la glándula paratiroides y su capacidad secretora. El *set point* indica el nivel de Cal a partir del que hacia arriba o hacia abajo se modula la secreción de PTH para mantener la calcemia en límites normales, y el *slope* refleja la sensibilidad de la secreción paratiroidea a los cambios en el Cal (Brown EM, Wilson RE, Eastman RC y cols, 1982; Brown EM, 1983; Ouseph R, Leiser JD y Moe S, 1996). La curva PTH-Cal no se debe sólo a la activación de las células paratiroides, sino también a la propia respuesta de los órganos diana cuya expresión se corresponde además con el *set point* (Parfitt AM, 1993).

Existen tres patrones de secreción: uno rápido (menos de dos minutos) que corresponde a la

secreción espontánea y dos más, uno intermedio y otro tardío que corresponden a los ajustes del nivel de Ca^{2+} extracelular (Heidbreder E, Naujoks H, Brosa U y cols, 1995). La hipocalcemia estimula de inmediato la secreción de hormona recientemente sintetizada (Sherwood LM, Herrman I y Barret C, 1970; Brown EM, 1982). Si el estímulo hipocalcémico persiste horas o días, puede detectarse una elevación significativa de los niveles citosólicos de PTH mRNA indicando un aumento de la actividad de la síntesis de PTH (Moallem E, Silver J, Kilav R y cols, 1998). Un estímulo más prolongado conduce a un incremento de la proliferación celular y en definitiva a la hipertrofia glandular (Naveh-Many T, Rahamimov R, Livini N y cols, 1995). La hipercalcemia inhibe la secreción de hormona ya almacenada disminuyendo la actividad de la adenil-ciclase en la membrana de la célula paratiroidea (Bellorin-Font E, Martin K, Freitag JJ y cols, 1981), pero no parece afectar a la actividad del PTH mRNA (Naveh-Many T, Fienlander MM, Mayer H y cols, 1989). Recientemente se ha identificado en las células paratiroideas una proteína citosólica que regula la estabilidad y la degradación de la PTH mRNA (Sela-Brown A, Silver J, Btewer G y cols, 1998). La hipercalcemia activaría esta proteína induciendo la degradación de la PTH mRNA y la supresión de la síntesis hormonal. La restricción de la proliferación celular observada en la hipercalcemia (Raisz LG, 1963) posiblemente sea activada mediante los receptores de la membrana sensibles al calcio (Naveh-Many T, Rahamimov R, Livini N y cols, 1995). La concentración de Mg^{2+} también influye en la capacidad del Ca^{2+} para inhibir la adenil-ciclase, de manera que la hipermagnesemia eleva el umbral de Ca^{2+} necesario para que la hipercalcemia inhiba la secreción de PTH. Nunca se llega a la total supresión, ya que persiste un nivel basal de secreción independiente de la calcemia (Mayer GP, Habener JF y Potts JE Jr, 1976).

Fósforo: Se creía que el fósforo sólo influía en la secreción de PTH a través de las variaciones que producía en el Ca^{2+} . Recientemente se ha observado que la restricción del fósforo de la dieta en la insuficiencia renal crónica disminuye la incidencia de hiperparatiroidismo secundario (Yi H, Fukugaba M Yamato H y cols, 1995), y que el incremento de la concentración de fosfato en los medios de cultivo de glándula paratiroidea estimula la secreción y la síntesis de la hormona (Statopolsky E, Finch J, Denda M y cols, 1996). Así la hiperfosforemia puede estimular la secreción de hormona paratiroidea. El mecanismo es desconocido aunque puede estar en parte mediado por la disminución de la actividad de la fosfolipasa A2 y la disminución de la producción de ácido araquidónico (Rodríguez M 1999). Al igual que la hipercalcemia, la hipofosforemia activa proteínas citosólicas que regulan la degradación de la PTH mRNA, disminuyendo la síntesis de la hormona (Naveh-Many T, Sela-Brown A y Silver J, 1999).

Magnesio: La concentración de Mg^{2+} regula de modo similar al calcio la liberación de PTH aunque menos potentemente (para conseguir la inhibición de la secreción se necesitan concentraciones 2.5 veces superiores a las de Ca^{2+}), y sin afectar al nivel de Ca^{2+} sérico (Sherwood LM, Herrman I y Barret C, 1970; Shaul PW, Mimouni F, Tsang RC y cols, 1987).

La hipomagnesiemia grave llega a inhibir la secreción aunque haya hipocalcemia importante, y lo hace más intensamente y con mayor relevancia clínica que la hipermagnesiemia, existiendo además una resistencia a la acción de la PTH sobre los órganos diana (hueso y riñón), posiblemente dependiente de la concentración de Mg^{2+} intracelular (Suh SM, Tashjian AH Jr, Matsuo N y cols, 1973; Leicht E y Biro G, 1992).

Vitamina D: El calcitriol intravenoso, disminuye el nivel sérico de PTH antes de que la disminución pueda ser atribuida a la elevación del Ca^{2+} . El $1,25(OH)_2D$ afectaría a la sensibilidad de la célula paratiroidea ejerciendo un papel regulador en la secreción "pulsátil" (espontánea) de PTH (Schmitt CP, Schaefer F, Huber D y cols, 1998), no relacionada con variaciones en el Ca^{2+} sérico (Slatopolsky E, Werts C, Thielan J y cols, 1982; Dunlay R, Rodriguez M, Felsenfeld A y cols, 1989).

La inhibición parece que se ejerce a nivel del RNAm de la pre-pro-PTH (Silver J, Russel J y Sherwood LM, 1985), habiéndose demostrado receptores para la vitamina D en la paratiroides (Brumbaugh PF, Hughes MR y Hausler MR, 1975).

En realidad lo que el calcitriol hace es suprimir la transcripción genética de la PTH y por tanto la síntesis hormonal (Hawa NS, O'Riordan JHL y Farrow SM, 1994). Esta supresión no ocurre cuando el calcitriol se administra a animales con hipocalcemia crónica, como consecuencia de la disminución de la población de receptores para la vitamina D en las células paratiroides (Brown AJ, Zhong M, Finch J y cols 1995). Aunque no está bien establecido, parece que el calcitriol, inhibe la proliferación celular independientemente de la calcemia (Kremer R, Bolivar I, Goltzman D y cols, 1989).

Fármacos: La estimulación beta adrenérgica mediante epinefrina, aleudrina, teofilina y la hipoglucemia inducida por insulina, activan la adenil-ciclase, y aumentan el nivel celular de AMPc, produciendo la liberación de PTH sintetizada "de antiguo", previamente almacenada en los gránulos secretorios del citoplasma (Morrissey JJ y Cohon DV, 1979).

El glucagón y la calcitonina sólo influyen indirectamente en la secreción, mediante las variaciones que producen en el Ca^{2+} sérico (Broadus AE, 1981).

II.1.2.1.c) Metabolismo:

La glándula excreta PTH con la molécula intacta (PTHmi), fragmentos amino-terminales con actividad biológica y fragmentos de la región media (44-68) y carboxilo-terminal (COOH-T) (PTH 35-84), biológicamente inactivos, probablemente porque en las vesículas secretoras se almacena junto con proteasas y catepsina B y H (Hasizume Y, Waguri S, Watanabe T y cols, 1993). Mientras que la secreción de PTHmi es estimulada por la hipocalcemia y reducida pero no anulada en la hipercalcemia, la secreción de fragmentos inactivos persiste en la hipercalcemia (Hanley DA y Ayer L, 1986; D'Amour P, Palardy J, Bahsali G y cols, 1992). La bajísima concentración de fragmentos NH₂-Terminales en el plasma, dificulta el estudio de su metabolismo empleándose fragmentos sintéticos (sin b-PTH 1-34).

La PTH se halla presente en el plasma en forma intacta y biológicamente activa (b-PTH 1-84), de corta vida media (30 minutos), en fragmentos amino-terminales biológicamente activos y de vida media de tan sólo 1 – 3 minutos, y fracciones moleculares del fragmento COOH-T (PTH 35-84), biológicamente inactivos, producto de la proteólisis en los órganos periféricos e intraglandular con una vida media que depende de la función renal y del filtrado glomerular (Chorev M y Rosenblatt M, 1994). La proteólisis se realiza a nivel de las posiciones 33-34 y 36-37 de la molécula (Segre GV, D'Amour P, Potts JT Jr y cols, 1976). La fragmentación intracelular de la PTH posiblemente representa una vía de inactivación ya que en situación de hipercalcemia la secreción de PTH disminuye, consistiendo en su mayor parte en fragmentos carboxilo-terminal inactivos (Habener JF, Kemper B, Potts JT Jr, 1975).

La actividad biológica está integrada en el primer tercio de la molécula o región NH₂-terminal. Los aminoácidos 1 y 2 son necesarios para la activación, mientras que la secuencia 3 a 34 es necesaria para el acoplamiento al receptor (Rosenblatt M, 1982). A causa de la larga vida media del fragmento COOH-T (una hora), entre el 75 y el 95 % de la PTH circulante se encuentra en esta forma, mientras que la forma intacta y biológicamente activa sólo representa el 5 - 25 % debido a su corta vida media (Dambacher MA, Fischer JA, Hunziker WH y cols, 1979), aunque estas cifras varían según los diferentes estados fisiológicos y patológicos (hipocalcemia, hipercalcemia, etc) (D'Amour P, Labelle F, LeCavalier L y cols, 1986).

El 56 % del metabolismo periférico de la b-PTH 1-84, se efectúa en el hígado. Canterbury y colaboradores demostraron en la perfusión aislada de hígado de rata, fragmentos de PTH en el efluente, algunos de ellos biológicamente activos y en proporción inversa a la concentración de Ca²⁺ en el líquido de perfusión (Canterbury JM, Stricker LA, Levery JS y cols, 1976). Parece ser que el metabolismo hepático es selectivo para la b-PTH 1-84 y excluye los fragmentos COOH y NH₂-T (Martin K, Hruska K, Greenwalt A y cols, 1976). El hígado extrae del plasma b-PTH 1-84 y

libera fragmentos COOH-T cuya vida media depende del filtrado glomerular (Slatopolsky E, Martin KJ, Morrissey J y cols, 1984) y N-terminal (PTH 1-34) este último de vida media muy corta por ligarse muy rápidamente a receptores de membrana. La proteólisis parece producirse en las células de Kupffer, y a nivel de la región que contiene los aminoácidos 33 a 41 (Pillai S y Zull JE, 1986), mediante un enzima específico la cathepsina b, aislada también en la paratiroides (McGregor RR, Hamilton JW, Kent GN y cols, 1979). En la insuficiencia renal crónica, el metabolismo hepático de la PTH está muy disminuido, desconociéndose su significado fisiológico (Hruska KA, Korkor A, Martin K y cols, 1981).

El metabolismo renal representa el 33 % del metabolismo periférico. En la luz tubular y a nivel peritubular (capilares peritubulares), las formas biológicamente activas (b-PTH 1-84 y sin b-PTH 1-34) son captadas por receptores específicos de la célula tubular, y degradados o eliminados por la orina una vez que han producido su acción biológica. Los fragmentos biológicamente inactivos (COOH-T) sólo pueden ser extraídos de la circulación mediante filtración glomerular (Freitag J Martin K, Hruska K y cols, 1978). Mediante preparaciones de PTH biológicamente inactiva (no se ligan al receptor de la porción antiluminal de la membrana tubular), parece que en el riñón no se produce proteólisis de la PTHmi en fragmentos COOH-T (Segre GV, Perkins AS, Witters LA y cols, 1981). Utilizando PTH biológicamente activa se ha demostrado proteólisis renal a cargo de una endopeptidasa (Botti RE, Heat E, Frelinger AL y cols, 1981).

La PTH por tanto se metaboliza fundamentalmente en hígado y riñón, resultando fragmentos COOH-T biológicamente inactivos (también aportados por la propia secreción glandular) que dependen exclusivamente de la filtración glomerular para ser eliminados de la circulación. El hígado y también posiblemente el riñón pueden producir fragmentos NH₂-T biológicamente activos, que mediarían el efecto hormonal a nivel óseo. El hígado acepta selectivamente b-PTH 1-84, el hueso selectivamente b-PTH 1-34 y el riñón todos los tipos. La PTHmi y los fragmentos NH₂-T pueden ser extraídos del plasma a nivel peritubular, pero los fragmentos COOH-T sólo pueden ser eliminados de la circulación mediante filtración glomerular.

II.1.2.1.d) Cuantificación y nivel sérico:

La concentración plasmática de PTH puede determinarse, con técnicas de bioensayo que se basan en la capacidad de la PTH para producir hipercalcemia, fosfatúria o estimular la producción de AMPc urinario o bien mediante radioinmunoensayo, utilizando antisueros frente a determinantes antígenicos localizados en diversas regiones de la molécula (Endres DB, Villanueva R, Sharp CF y cols, 1989). In vivo los métodos de bioensayo no son tan sensibles



como para tener utilidad clínica (Zanelli J y Parson JA, 1980), salvo cuando hay resistencia periférica a la PTH, siendo las técnicas de radioinmunoensayo las que proporcionan sensibilidad y especificidad suficientes.

Métodos: a) **Medición conjunta de PTHmi y fragmentos biológicamente inactivos:** Los métodos varían según la región que reconoce el antisuero. Los que reconocen la zona media (secuencia 44 a 68) miden PTHmi, fragmentos COOH-T inactivos y posiblemente fragmentos de la región media. Los que actúan en la región COOH-T (secuencia 53 a 84) miden PTHmi y fragmentos COOH-T inactivos. Existen antisueros polivalentes que reconocen múltiples regiones de la hormona y miden PTHmi con fragmentos COOH-T inactivos. b) **Medición exclusiva de PTHmi:** Existen tres métodos: 1) Antisueros frente a la región NH₂-T (secuencia 1 a 34). Determinan PTHmi y fragmentos NH₂-T aunque en la práctica sólo PTHmi pues se duda de que existan fragmentos NH₂-T circulantes en concentración suficiente. 2) Antisueros específicos contra la región 28-48. Miden PTHmi excluyendo los fragmentos COOH-T y NH₂-T. 3) Inmunoanálisis no competitivo con dos anticuerpos actuando uno como anticuerpo de señal, que reconoce la región NH₂-T y otro como anticuerpo de captura, reconociendo PTH (secuencia 39 -84 o 44 - 68 si se utilizan anticuerpos monoclonales contra PTH) (Bind E, Schmidt-Gayk H, Scharla S y cols, 1988; Brown RC, Aston JP, Weeks I y cols, 1987).

El problema de los diferentes métodos expuestos, estriba en la diferente sensibilidad y rendimiento clínico de cada uno de ellos. También influyen la corta vida media de las formas biológicamente activas (ciertos métodos sólo miden fragmentos biológicamente inactivos de larga vida media), y que la secreción de PTH no es constante sino episódica y dependiente de la calcemia (Martin K, Slatopolsky E, Clark S y cols, 1982).

Utilidad clínica: Los métodos que determinan hormona con actividad biológica, son adecuados para valorar cambios secretorios agudos, y los que miden fragmentos biológicamente inactivos son preferibles para estimar un estado hiperparatiroideo crónico. Los que reconocen fragmentos inactivos conjuntamente con PTHmi, son aceptables para el diagnóstico de hiperparatiroidismo primario y de ellos, los que reaccionan con la región media ofrecen mejor discriminación (Martin K, Hruska K, Freitag J y cols, 1980; Marx S Sharp M, Krudy A y cols, 1981).

En el paciente con insuficiencia renal los hallazgos son difíciles de interpretar ya que estos métodos determinan fragmentos inactivos, que únicamente pueden ser extraídos de la circulación por vía renal con lo que pueden mostrar valores de PTH 10-30 veces lo normal, sin evidencia histológica de hiperparatiroidismo (Andress DL, Endres DB, Maloney NA y cols, 1986). En estos casos, el T $\frac{1}{2}$ de fragmento carboxiterminal pasa de 60 minutos a 24-36 horas (Klee GG, Kao PC y Heat H, 1980). En los pacientes con supresión paratiroidea secundaria a hipercalcemia

tumoral, también pueden aparecer niveles altos de PTH, debido a la medición de fragmentos inactivos producto de la hipersecreción y degradación de la PTH intraglandular. Los métodos que miden únicamente PTHmi mediante la fracción $\text{NH}_2\text{-T}$, serían útiles en estos casos, pero están limitados por su baja sensibilidad para detectar niveles bajos de PTHmi (Enders DB, Villanueva R, Sharp CF y cols, 1989).

En las situaciones de insuficiencia renal aguda o crónica y en la hipercalcemia secundaria a procesos malignos, deben emplearse métodos que midan exclusivamente PTHmi mediante antisueros específicos contra la región 24-28, o inmunoanálisis no competitivo con dos anticuerpos.

Nivel sérico: No varía con el sexo, pero aumenta con la edad, (Specker BL, Lichtenstein P, Mimouni F y cols, 1986; Endres DB, Morgan CH, Garry PJ y cols, 1987). Un estudio realizado en nuestro país, en un grupo sujetos sanos y de diferentes edades, midiendo PTH mediante radioinmunoensayo (antisuero específico para la región 35-84), detectó que los neonatos entre 40 y 50 horas de vida presentaban valores de PTH de 132 ± 51 pmol/l; los niños de 3 meses a 5 años: 114 ± 24 pmol/l; de 5 a 10 años: 95 ± 18 , y 99 ± 22 en adultos, existiendo diferencias significativas entre neonatos y menores de 5 años, y entre estos y mayores de 5 años y adultos (Martínez ME, Balaguer G y Catalán P y cols, 1990). En el caso de los neonatos, este hallazgo puede explicarse por la existencia de un hipoparatiroidismo relativo a la demanda cálcica, o bien una regulación a la baja de los receptores que justifique la tendencia a la hipocalcemia en el neonato (Martínez ME, Sánchez C, Balaguer G y cols, 1988).

Las diferencias entre niños y adultos, pudieran ser debidas al mayor turnover óseo que acontece durante la infancia (Martínez ME, Balaguer G, Catalán P y cols, 1990). Otros trabajos en niños, no han encontrado diferencias en cuanto a la edad pero si en cuanto a la época del año, de modo que durante los meses invernales puede existir una ligera elevación del nivel sérico de PTH debido a la disminución de la síntesis cutánea de vitamina D (Oliveri MB, Ladizesky M, Mautalen CA y cols, 1993).

Existen datos contradictorios sobre la existencia de un ritmo circadiano de secreción (Enders DB, Villanueva R, Sharp CF y cols, 1989). La dieta alta en fosfatos y baja en calcio, (Calvo MS, Kumar R y Heath H, 1988), la administración de litio (Mallette LE y Eichhorn E, 1986), o furose-mida (Elmgreen J, Tougaard L, Leth H y cols, 1980) puede elevar la PTH en sujetos normales, mientras que el consumo de tabaco y café la disminuye (Landin-Wilhelmsem K, Wilhelmsem L, Lappas G y cols, 1995).

II.1.2.1.e) Bases moleculares del efecto hormonal y acciones biológicas:

II.1.2.1.e1) Bases moleculares: La infusión de PTH en ratas produce un aumento de la excreción urinaria de AMPc que precede a la excreción renal de fosfato. La supresión de la liberación de PTH con infusión de Ca^{2+} , o paratiroidectomía reduce la excreción urinaria de AMPc (Chase LR y Aubarch GD, 1967). Esto llevó a pensar que la PTH actúa estimulando la actividad de los segundos mensajeros intracelulares.

Los efectos de la PTH están mediados por un sistema específico de activación de la adenilciclase. En la superficie externa de la célula del órgano diana (hueso o riñón) se encuentra el complejo receptor-adenilciclase. Cuando la hormona se fija al receptor, el complejo hormona-receptor, interacciona con una proteína de nucleótido de guanina (Unidad G), que tiene un papel regulador (Spiegel AM, Gierschi KP, Levine MA y cols, 1985). La unidad G puede ser activadora (G_s) o inhibidora (G_i) y se compone de tres subunidades: α , β y γ . La sub-unidad α en estado inactivo está unida al GTP y cuando interacciona con la unidad hormona-receptor, suelta el GDP y liga GTP intracelular separándose de las subunidades β y γ . El complejo $G\alpha$ -GTP activa la adenil ciclase del lado citoplásmico de la membrana y convierte el sustrato APT-Mg^{2+} en AMPc (Birnbaumer L, Mattera R, Yatani A y cols, 1987). El AMPc activa una proteínaquinasa AMPc dependiente (tal vez uniéndose a una subunidad regulatoria de la quinasa) (Gapstur SM, Homma S y Dousa TP, 1988), que fosforiliza las proteínas efectoras específicas que producen la respuesta biológica (Aubarch GD, 1982). La hormona puede ser desactivada por una GTPasa de la molécula G_s que hidroliza el GTP (Spiegel AM, Gierschi KP, Levin MA y cols, 1985). La activación de la unidad G_i disminuye la actividad de la adenilciclase y reduce el nivel intracelular de AMPc.

Algunas de las porciones del fragmento aminoterminal de la PTH interactúan con el receptor (Nussbaun SR, Rosenblatt M y Potts JT, 1980). Los primeros 13 residuos de PTH desencadenan cambios en el receptor que condicionan la activación transmembrana de la molécula G_s y la adenilato-ciclase (Nutt RF, Caulfield MP, Levy JJ y cols, 1990).

Tanto en las células humanas como animales, se ha aislado DNA que codifica un receptor que modula la acción de la PTH y la PTHrP (Segre GV, 1994; Kronenberg HM, Abou-Samra A-B, Bringham FR y cols, 1997), y cuya estructura es similar a la del grupo de receptores de la secretina (McCuaig KA, Lee HS, Czarke JC y cols, 1995). Los receptores PTH/PTHrP ligan fragmentos amino-terminales de PTH y PTHrP. El receptor se ubica en el riñón y los osteoblastos, así como en el músculo liso, cerebro y tejidos fetales (Lee K, Deeds DJ y Segre GV, 1995). La activación de receptor PTH/PTHrP promueve el intercambio de GTP por GDP

ligada a las subunidades Galpha. Las subunidades Galpha acopladas al GTP se liberan del receptor y de las subunidades betagamma, activando diversos efectores. La proteína Gs activa la adenilciclase promoviendo la formación de AMPc que activa la protein quinasa A. La Gg y las subunidades alfa relacionadas, activan la fosfolipasa C que hidroliza el fosfatidinositol 1,4,5-trifosfato para generar diacil glicerol e inositol 1,4,5-trifosfato (IP₃). El diacil glicerol activa la protein quinasa C y el IP₃ activa un receptor en las vesículas microsomiales que dirige el movimiento del Ca²⁺ de las vesículas al citosol (Offermans S, Idia-Klein A, Segre G y cols, 1996).

II.1.2.1.e2) Acciones biológicas: La principal función de la PTH es el mantenimiento del Ca²⁺ sérico. Una pequeña disminución de sólo 10-20 µmol/L en el Ca²⁺ extracelular produce en segundos un aumento en el ritmo de liberación de PTH. En primer lugar actúa sobre el riñón favoreciendo la reabsorción de calcio y disminuyendo la de fosfato. Este efecto es patente en los primeros minutos. Entre la primera y la segunda hora de su liberación, como resultado de la inducción de la activación de los osteoclastos, se produce un paso de calcio de la matriz ósea hacia el plasma cuyo objetivo es restaurar de modo más permanente la calcemia. Un estímulo más prolongado estimula la producción de 1,25(OH) α-hidroxisilasa y la síntesis renal de calcitriol, que con su efecto sobre los órganos diana, favoreciendo el transporte de calcio y fósforo a través del enterocito y su acción moduladora sobre la PTH contribuye al mantenimiento de la calcemia. Este último efecto regulador es plenamente operativo al cabo de 24 horas.

Riñón: La PTH básicamente aumenta la reabsorción activa de Ca²⁺ en el túbulo distal y disminuye la reabsorción tubular proximal de fósforo (Pi). Este efecto se produce en segundos o pocos minutos. También activa la 1,25(OH) α-hidroxisilasa renal, acelerando la producción de calcitriol que promueve la absorción intestinal de Ca²⁺ y Pi. La hipofosforemia favorece la acción hipercalcemiente de la PTH (Felsenfeld AJ y Rodríguez M, 1999), en parte por la propia hipofosforemia que favorece la síntesis de calcitriol, y también porque los niveles séricos ligeramente disminuidos o normales provocan una ligera resistencia periférica a la PTH (Cloutier M, Gascon-Barre M y D'Amour P, 1992). Los efectos de la PTH son primariamente mediados por la activación de un sistema adenilciclase específico, localizado en la porción basolateral de la membrana de las células del túbulo contorneado proximal, y la porción cortical inicial de la nefrona distal, incluyendo la rama ascendente gruesa cortical del asa de Henle, el túbulo distal y el segmento colector (Kurokawa K, 1987; Chabardes D, Gagnan-Brunette M, Imbert-Teboul M y cols, 1980). A nivel renal existen dos tipos de receptores para la PRH, acoplados a dos vías fisiopatológicas: Fosfolipasa C-Ca²⁺-protein-quinasa-C y adenilato ciclase-AMPc-protein-quinasa A.

Ambas participan en el cotransporte Na^+ -Pi y el intercambio Na^+ - H^+ en el túbulo proximal. La síntesis de calcitriol, la neoglucogénesis y la inhibición Na^+ - K^+ -ATPasa del túbulo proximal, están a cargo de la vía protein-kinasa-C. En el asa de Henle la reabsorción de cationes divalentes está mediada por el sistema protein-kinasa-A (Frienlander G y Amiel C, 1994).

Fósforo: El efecto más importante de la PTH es acrecentar la eliminación renal de Pi, siendo el factor que más influye en el manejo renal del Pi. La PTH aumenta la reabsorción ósea que libera Ca^{2+} y Pi, evitándose la hiperfosfatemia mediante el efecto fosfatúrico de la PTH, esencial en la homeostasis cálcica. En el túbulo contorneado proximal, disminuye la reabsorción de Ca^{2+} , Pi y Na^+ , y en el distal estimula la reabsorción de Ca^{2+} inhibiendo la de Pi y la producción de hidrogeniones (Knox FG, Oswald H, Marchang GR y cols, 1977). La PTH disminuye la reabsorción tubular proximal de Pi, disminuyendo la actividad del cotransportador Na^+ - PO_4H^- en la membrana luminal (Hammerman MR, 1986; Cole HA, Eber SL, Poeling RE y cols, 1987, Muller H, 1992), habiéndose clonado cDNA codificadores de estos cotransportadores (Sorribas V, Markovich D, Hayes G y cols, 1994). En respuesta a la PTH el V_{max} Na^+ -Pi disminuye al disminuir el transportador protéico en la membrana (Kempson SA, Lotscher M, Kaisslin B y cols, 1995), bloqueando la fusión de las vesículas que contienen el transportador (Kempson SA, Helmle C Abraham MI y cols, 1990).

El mecanismo consiste en la disminución del TmP, activando el sistema adeniliclasa que aumenta la concentración intracelular de AMPc, y activa una proteinkinasa AMPc dependiente que fosforila proteínas específicas del borde en cepillo de la membrana celular, encargadas del transporte activo del fosfato inorgánico desde la luz hasta el interior de la célula tubular (Knox FG, Hoppe A, Kempson SA y cols, 1980). La fosforilización produciría una disminución de la entrada de fosfato en la célula tubular (Hruska KA y Hammerman MR, 1981). El dinucleótido nicotinamida-adenina puede estar implicado en la disminución del transporte renal de fósforo mediado por PTH (Yanagawa N, Nogami GT, Jo O y cols, 1983; Hammerman MR, Hansen VA y Morrissey JJ, 1982). Durante el transporte renal del fósforo, la actividad de la fosfatasa alcalina a lo largo del borde en cepillo varía en relación a la intensidad del mismo (Dousa TP, Kempson SA y Shah SV, 1980), siendo máxima a nivel del segmento inicial del túbulo proximal.

El litio bloquea el efecto fosfatúrico de la PTH (Arruda JA, Richardson JM, Wofson JA y cols, 1976). La hipomagnesemia también interfiere el efecto fosfatúrico de la PTH actuando a través de la producción de AMPc (Mihara M, Kamikubo K, Hiramatsu K y cols, 1995).

Calcio: Tanto clínica (Peacock M, Robertson WG y Nordin BE, 1969) como experimentalmente (Kuntziger H, Amiel C, Roinel N y cols, 1974), está bien establecido que la PTH estimula la reabsorción tubular de Ca^{2+} . El efecto se produce a nivel de la porción inicial de la nefrona distal.

En la pars recta del túbulo proximal no parece que intervenga directamente en el transporte de Ca^{2+} (Slatopolsky E, Martin KJ, Morrissey J y cols, 1984), aunque interfiere la reabsorción de H_2O y Na^+ e indirectamente la de Ca^{2+} (Dennis V, Bello-Reus E y Robinson R, 1977). En el segmento grueso ascendente del asa de Henle (porción cortical), aumenta el transporte neto de Ca^{2+} de 1.38 a 2.3 pEq/ml/minuto, hecho que no ocurre en la porción medular (Suki WN, Rouse D, Ng RCK y cols, 1980) detectándose además actividad adenilciclasa PTH-sensible (Morel F, Chabardes D e Imbert M, 1976). El mecanismo de reabsorción adenilciclasa-PTH inducido, consiste en un transporte voltaje-independiente, es decir activo y demostrable en la zona cortical mientras, que en la zona medular el transporte es pasivo (Suki WN, Rouse D, Ng RCK y cols, 1980; Bourdeau JE y Burg MB, 1980). A nivel del túbulo contorneado distal la reabsorción neta de Ca^{2+} , aumenta de 0.42 a 3.42 pEq/ml/minuto en respuesta a la PTH (Shareghi GR y Stoner LC, 1978), detectándose también actividad adenilciclasa PTH-sensible (Imai M, 1981). La PTH aumenta la extrusión del cloro a través de los canales de cloro de la membrana basolateral aumentando el gradiente del voltaje transmembrana y activando los canales de voltaje dependientes del calcio y favoreciendo su paso a la célula tubular (Gesek FA, Friedman PA, 1992). También puede demostrarse transporte PTH dependiente a nivel del túbulo colector (Imai M, 1979), con excepción de la porción cortical (Shareghi GR y Stoner LC, 1978; Bourdeau JE y Hellstrom-Stein RJ, 1982). La PTH interviene en los mecanismos de transporte celular de Ca^{2+} . A nivel del borde en cepillo, produce fosforilización de las vesículas de la membrana, generando fosfolípidos de carga negativa que inducen translocación y atrapamiento de Ca^{2+} (Hruska K, Khalifa S y Hammerman M, 1982; Hruska K, Mills SC, Khalifa S y cols, 1983). En la célula tubular distal se ha aislado una proteína ligadora de Ca^{2+} , calcitriol inducida, asociada a una Ca^{2+} -ATPasa (Borke JL, Minami J, Verma A y cols, 1988), sugiriendo que el calcitriol puede jugar un importante papel en la reabsorción renal de Ca^{2+} (Friedman PA y Gesek FA, 1993). El mecanismo que regula la salida de Ca^{2+} desde la porción basolateral de la membrana hacia el plasma es aun oscuro. Parece ser que el transporte de Ca^{2+} a este nivel es dependiente del gradiente de Na^+ (Jayakumar A, Liang CT y Sacktor B, 1982).

Magnesio: La administración de PTH exógena produce transitoriamente retención renal de Mg^{2+} siendo el efecto a nivel de la porción cortical de la rama ascendente del asa de Henle (Shareghi GR y Agus ZS, 1982).

Otros solutos: La PTH actúa en el la porción inicial del túbulo proximal, con efectos independientes de los que afectan al fosfato y al calcitriol. La PTH disminuye la reabsorción proximal de Na^+ , HCO_3^- , Cl^- , H_2O y Ca^{2+} , mediante la generación de AMPc e inhibición de la bomba de intercambio $\text{Na}^+ - \text{H}^+$ de la membrana luminal (Miller RT y Pallock AS, 1987; Alpern RJ, 1990).

Esto conduce a una disminución de la reabsorción de HCO_3^- y Cl^- desapareciendo el gradiente osmótico necesario para la reabsorción de H_2O y Ca^{2+} (Sutton RA, 1983). Todos estos cambios no se reflejan en la orina final, al ser compensados por el túbulo distal. Unicamente la excreción urinaria de HCO_3^- puede ser elevada, por que los segmentos distales no son capaces de compensarla, pero esta alteración es transitoria y sin importancia clínica (Warnock DG, 1988).

Efectos sobre el metabolismo renal de la vitamina D: Los pacientes con hiperparatiroidismo primario, presentan niveles séricos altos de calcitriol y a la inversa. La administración intramuscular de extractos de PTH aumenta el nivel plasmático de calcitriol (Haussler MR, Bursac KM, Bone H y cols, 1975). El aumento de la absorción intestinal de Ca^{2+} en el hiperparatiroidismo primario, es un efecto indirecto de la PTH porque existe mayor conversión de 25OH en calcitriol (Gray RW, Wildz DZ, Caldas AE y cols, 1977), ya que nivel del túbulo proximal la PTH activa la adenilciclase y aumenta la actividad de la 1α -hidroxilasa (Kurokawa K, 1987) y disminuye la actividad de la 24 -hidroxilasa (Shigematsu T, Horiuchi N, Ogura Y y cols, 1986).

Hueso: La PTH está totalmente implicada en el metabolismo óseo mediante sus efectos sobre la homeostasis y la remodelación ósea. El sistema de homeostasis está a cargo de los osteocitos superficiales y los osteocitos profundos de los espacios lacunares del interior del hueso. El sistema de remodelación (formación y resorción de hueso), está compuesto por osteoclastos que reabsorben el hueso viejo mineralizado y por osteoblastos que lo reemplazan por hueso nuevo. La remodelación está regulada por factores sistémicos (PTH, calcitriol, calcitonina, hormona tiroidea) y locales (PGE_2 , prostaciclina, factor de necrosis tumoral, interleukina 1, factor activador del plasminógeno) que actúan de manera integrada (Canalis E, 1983).

La PTH estimula la resorción ósea que libera Ca^{2+} y Pi al plasma, aunque el efecto se desarrolla más lentamente pudiendo durar horas o pocos días. Estos efectos son rápidamente revertidos al restaurarse la calcemia. El hecho de que la PTH induzca absorción intestinal de Ca^{2+} y retención a nivel renal, sugiere que en condiciones normales la hormona tiene un efecto predominantemente anabólico como se ha comprobado in vivo (Reeve J, Meunier PJ y Parsons JA, 1980) e in vitro (Howard GA, Bottemieller BI, Turner RT y cols, 1981).

La movilización del Ca^{2+} óseo, constituiría una respuesta de emergencia secundaria a la disminución del Ca^{2+} plasmático. El efecto anabólico tiene una latencia larga, de horas y estaría relacionado con la liberación basal y mantenida de PTH, mientras que la acción catabólica es de latencia muy corta, y correspondería a la liberación de altas concentraciones de PTH, que inhiben la respuesta anabólica (Raisz LG y Kream BE, 1983).

La hipocalcemia estimula la liberación de PTH, produciendo en un primer tiempo una suelta rápida de Ca^{2+} y Pi óseo al plasma que no depende de un aumento del número de osteoclastos ni de su repercusión sobre el turnover óseo, sino que es secundaria a un mayor transporte de Ca^{2+} desde el fluido extracelular óseo al plasma, movilizándolo el calcio desde las áreas de homeostasis o de intercambio rápido (Slatopolsky, Martin KJ, Morrissey J y cols, 1984). Cuando se administra PTH in vivo, inicialmente el Ca^{2+} sérico disminuye algo debido a un aumento del ingreso de Ca^{2+} en el hueso, pero a continuación comienza a liberarse Ca^{2+} debido a la activación de osteoclastos, osteocitos profundos (movilización de Ca^{2+} desde el hueso periacunar) y la estimulación de los osteocitos de superficie que regulan el flujo de Ca^{2+} hacia el plasma, para mantener la calcemia (Peck WA, Kohler G y Barr S, 1981).

Cuando el efecto de la PTH se mantiene debido a secreción prolongada, se produce un aumento en la resorción liberándose no sólo Ca^{2+} óseo sino también Pi. La PTH aumenta el número de osteoclastos y de sus núcleos, mediante el reclutamiento de nuevas células que se fusionan con los osteoclastos preexistentes, y también la tasa de conversión de macrófagos en osteoclastos (Baron R y Vignery A, 1981). Todo esto lleva a un aumento de la liberación de enzimas lisosomiales, que acaban por reabsorber en los casos extremos (osteodistrofia renal) la matriz ósea (Hruska KA y Teitelbaun SL, 1995).

Se piensa que la acción inicial de la PTH sería sobre el osteoblasto, que liberaría factores estimulantes de la actividad osteoclástica (Martin KJ, Ng KW, Liversey SA y cols, 1985), ya que los osteoblastos tienen receptores para la PTH (Silve CM, Hradik G, Jones A y cols, 1981) sin haberse demostrado que existan en los osteoclastos (Martin KJ, Ng KW y Suda T, 1989), y que los osteoclastos maduros aislados no responden a la PTH y si o hacen cuando se añaden osteoblastos (McSheehy PMJ, Chambers TJ, 1986).

In vitro la PTH aumenta la producción de AMPc osteoblástica (Peck WA, 1979). La PTH activaría precursores de los osteoclastos (posiblemente células mononucleares) (Uy HL, Guise TA, De La Mata J y cols, 1995), a través de señales procedentes de los osteoblastos (Takahashi N, Yamana H y Yoshiki S, 1988). El cultivo de osteoblastos expuestos a concentraciones de PTH entre 10^{-11} y 10^{-8} m, muestran pocos minutos después de la exposición, actividad adenilciclase, acumulación de AMPc y atrapamiento de Ca^{2+} por los osteoblastos seguido de la activación de una proteinkinasa AMPc dependiente. Entre tres y seis horas más tarde los osteoblastos de superficie se separan, muestran espículas y comienza a decrecer la síntesis de colágeno. Pasadas 24 horas, la actividad de la fosfatasa alcalina y la síntesis de colágeno están muy deprimidas (Raisz LG y Kream B, 1983).

La disminución de la síntesis de colágeno, se ejerce mediante la depresión de la actividad del

RNAm del procolágeno (Kream BE, Rowe DW, Gworek SC y cols, 1980). Existe además secreción y activación de colagenasa (Partridge NC, Jeffrey JJ, Enlich LS y cols, 1987). El aumento del Ca^{2+} del fluido óseo extracelular potencia la respuesta del AMPc a la PTH actuando como un mediador hormonal (Spiegel AM y Marx SJ, 1983).

La esencia del efecto anabólico parece ser debida a que la PTH estimula en los osteoblastos la producción de factores de crecimiento (TGF beta) o maduración similares a la insulina (IGF-I e IGF- II (McCarthy TL, Centrella M y Canalis E, 1989). No obstante el efecto neto de la PTH sobre la formación del hueso in vivo depende de la dosis, modalidad de administración (intermitente o continua), y tipo de hueso (Canalis E, Centrella M, Burch W y cols, 1989), lo que explicaría la compleja respuesta del hueso en el hiperparatiroidismo y en los ensayos experimentales de tratamiento de la osteoporosis con PTH.

Otras: Existen evidencias de que la PTH pueda tener efectos beneficiosos sobre la función cardíaca (Bogin E, Massry SG y Harar YI, 1981), no relacionados con el mantenimiento de la calcemia, liberándose en situaciones de estrés como por ejemplo, en la parada cardiocirculatoria (Haspel K, Williams A, Andrei A y cols, 1990).

II.1.2.1.f) Factores que alteran la respuesta biológica:

En animales, la depleción de vitamina D produce una regulación "a la baja" de los receptores renales y óseos, que afecta a la activación de la adenilciclasa y disminuye la respuesta renal y ósea a la PTH (Metz MS, Baylink DJ, Haussler MR y cols, 1977) por lo que el efecto compensatorio de la PTH en ausencia de calcitriol, no es capaz de movilizar el calcio esquelético para restaurar la calcemia (Tohme JF y Bilezikian JP, 1993). Por tanto es necesario un nivel suficiente de calcitriol, para un buen rendimiento funcional de la PTH. La alteración puede corregirse tras 72 horas de tratamiento con vitamina D (Crowell JA, Cooper CM, Tovend SV y cols, 1981; Forte LR, Langeluttig SG, Poeling RE y cols, 1982). Esto puede explicar ciertos casos de resistencia a la vitamina D en humanos.

A nivel renal, la hipercalcemia inhibe la respuesta del AMPc a la PTH (Spiegel AM y Marx SJ, 1983). Los pacientes con hiperparatiroidismo secundario a depleción de vitamina D presentan resistencia a la PTH (no hay aumento de la excreción urinaria de AMPc cuando se administra PTH exógena), que revierte cuando se consigue la repleción con vitamina D (Lewin IG, Papapoulos SE, Hendy GN y cols, 1982).

En los pacientes con insuficiencia renal crónica existe resistencia renal y ósea a la PTH (Massry

SG, Corbun JW, Lee DBN y cols, 1973), influyendo la además la pérdida del parénquima renal, cuya consecuencia sería la disminución de la producción de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, reforzando la resistencia esquelética a la PTH. La hipocalcemia resultante produce un hiperparatiroidismo secundario y la hipersecreción de PTH conduce "per se" a una "regulación a la baja" de los receptores, que contribuye a la resistencia periférica a la hormona (Papapoulos S, Adam I, O'Riordan J y cols, 1980). La PTH aumenta la respuesta osteoblástica al calcitriol favoreciendo o sensibilizando la activación de sus receptores (Van Leeuwen J, Birkenhager J, Bos M y cols, 1992; Krishnan A, Cramer S, Brinhurst F y cols, 1995).

La base molecular de estos efectos se basa en que tanto la PTH como el calcitriol, regulan la expresión de los receptores PTH/PTHrP, disminuyendo el mRNA en los receptores PTH/PTHrP de los órganos diana (Turner G, Couerau C, Rabin M y cols, 1995; Xie L, Leung G y cols, 1995).

En la hipomagnesiemia no sólo hay menor secreción de PTH, sino también resistencia periférica a la PTH posiblemente debido a que el Mg^{2+} es un componente del sustrato ATP-Mg^{2+} , y cofactor necesario para la activación de la adenilciclase (Rude R, Oldham S y Singer FR, 1976).

II.1.2.1.g) Proteína relacionada con la PTH:

La PTHrP fue descubierta en los años 80 a raíz del estudio de una amplia variedad de tumores malignos que producen hipercalcemia (Strewler GJ y Nissenson RA, 1990). Posteriormente se ha comprobado que se produce en una amplia variedad de tejidos normales sobre los que actúa localmente, sin especial relevancia en el control del calcio sérico. Sin embargo durante la vida fetal y la lactancia estimula el transporte de calcio a través de la placenta (Rodda CP, Kubota M, Heath JA y cols, 1988) y promueve el paso del calcio óseo materno a la leche (Bucht E, Rong H, Bremme K y cols, 1995).

También es sintetizada en varios tejidos del adulto en los que regula la proliferación y la diferenciación celular de la piel y el cabello (Hollick MF, Ray S, Chen TC y cols, 1994), y la contracción del músculo liso de los vasos, tracto gastrointestinal, útero y vejiga (Philbrick WM, Wysolmersky JJ, Galbraith S y cols 1996).

En resumen la actividad de la PTHrP en contraste con la PTH de acción preferentemente sistémica, se restringe a nivel local actuando sobre tejidos mesenquimatosos (cartílago) y epiteliales (Strewler GJ, 2000).

II.1.2.2) VITAMINA D

II.1.2.2.a) Síntesis fuentes y requerimientos:

El término "vitamina D" incluye un grupo de secosteroides que poseen propiedades antirraquíticas y más que una vitamina propiamente dicha es un precursor hormonal. Existen dos clases principales de vitamina D: La vitamina D₂ o ergocalciferol de origen vegetal y la vitamina D₃ o colecalciferol de síntesis primordialmente animal. Ambas son el producto de la reacción fotolítica de la luz ultravioleta sobre dos formas inactivas molecularmente muy similares. En el caso de la vitamina D₂ el ergosterol existente en las especies vegetales (plantas y hongos), y en el de la vitamina D₃ el 7- dehidrocolesterol presente en el lecho malpigiano de la piel. La vitamina D₂ procede por tanto del ergosterol vegetal y se encuentra en elevada concentración en el hígado de los animales marinos, mientras que la vitamina D₃ proviene exclusivamente del 7-dehidrocolesterol cutáneo.

La radiación ultravioleta de longitud de onda entre 290 y 315 nm (Holick MF, 1981) rompe el enlace entre los carbonos C₉ y C₁₀ produciendo provitamina D₂ o D₃ según la especie. Mediante un proceso de isomerización térmico dependiente, se convierten en el término de unos días en vitamina D₂ o D₃ (Holick MF, McLaughlin JA, Clark MB y cols, 1980; Tian XQ, Chen TC, Matsouka LY y cols 1993). Si la exposición a la luz es prolongada se producen compuestos menos activos (lumisterol y taquisterol) previniéndose la intoxicación por vitamina D (Holick MF, McLaughlin JA, Dopplet SH y cols, 1981). La vitamina D es transportada por el plasma hacia el hígado por una proteína específica (D-Binding Protein) (DBP) del grupo de las alfa globulinas con un peso molecular de 50.000 - 60.000 daltons (Haddad JG y Walgate J, 1976; Haddad JG, Matsouka LY, Hollis BW y cols, 1993). Cada molécula proteica posee un punto de enlace para la vitamina D₃, el 25OH vitamina D o 25-hidroxicolecalciferol, también llamado calcidiol y el 1,25 dihidroxicolecalciferol (1,25(OH)₂D) o calcitriol.

La producción endógena de vitamina D₃ en la raza blanca es de 163 UI/cm² de superficie cutánea/día, estimando una radiación ultravioleta de 1.72 Wat/hora/m² (Beadle PC, 1977), cantidad suficiente para los requerimientos mínimos diarios. Basándose en los niveles de 25OH vitamina D, una exposición breve y casual de la cara, brazos y manos a la luz solar, equivale a una síntesis de 200 UI de vitamina D₃, y si la exposición es de todo el cuerpo hasta causar eritema moderado, proporciona un ingreso de vitamina D₃ equivalente a 10.000 U (Stamp TCB, Haddad JG y Twigg CA, 1977). En la infancia se ha estimado que un lactante vestido sólo con su pañal necesita una exposición solar de 30 minutos semanales para mantener niveles normales

de 25OH vitamina D, mientras que son necesarias dos horas semanales de exposición para alcanzar los mismos niveles si se le expone vestido pero con la cabeza descubierta (Specker BL, Valaris B y Hertzberg V, 1985). De hecho es tan importante la síntesis endógena, que en condiciones normales, entre el 85 y el 90 % del 25OH vitamina D circulante proviene del del 7-dehidrocolesterol cutáneo, mientras que la dieta aporta solo entre un 10 y un 15 % (Fraser DR, 1981).

La melanina es el protector natural de la piel frente a la radiación solar, por lo que en la piel pigmentada, la producción cutánea de vitamina D₃ es un 40 % menor (Beadle PC, 1977). La raza negra necesita seis veces más tiempo de exposición a la luz que la blanca para mantener niveles similares de vitamina D₃ (Clemens TL, Adams JS, Henderson SL y cols, 1982; Kreiter SR, Schwartz RP, Kirkman HN y cols, 2000).

Otro factor importante es la edad. El envejecimiento disminuye la cantidad de 7-dehidrocolesterol de la epidermis de modo que en los mayores de 70 años, aun en condiciones óptimas de irradiación solar, la síntesis cutánea de vitamina D es un 70 % más baja que en las personas jóvenes (Gomez Pascual A, 2001).

El aporte endógeno de vitamina D₃ puede ser suficiente para cubrir las necesidades siempre que la intensidad y la duración de la exposición a la radiación solar sean adecuadas, ya que la latitud, la hora del día y la estación del año, regulan a través de la radiación ultravioleta, la síntesis cutánea de la vitamina D₃. Los países situados en latitudes por encima de los 40 ° al norte y al sur del ecuador presentan una marcada disminución de la síntesis de vitamina D₃ durante los meses invernales. Por encima de una latitud de 45° N la capacidad de la luz solar para generar provitamina D₃ esta restringida al final de la primavera y al verano (Rosen CJ, Morrison A, Zhou H y cols, 1994) y lo mismo ocurre en la latitud sur extrema (55° S) (Oliveri MB, Ladizesky M, Mautalen CA y cols, 1993). En los 42° de latitud norte (Boston), la luz solar es insuficiente para realizar la fotoconversión de noviembre a febrero y a 52° N (Canadá) entre octubre y marzo. Por el contrario entre las latitudes 24° N y 34° S la luz solar es suficiente para la fotoconversión todo el año (Holick MF, 1994).

También pueden afectar las condiciones atmosféricas, tiempo de exposición a la luz y factores inherentes a la civilización presentes en las áreas industriales y urbanas (polución ambiental y grandes volúmenes de edificación) (Gannage-Yared MH, Tohme A y Halaby G, 2001), si bien ni el empleo de cremas solares (Solitto RB, Kraemer KH y DiGiovanna JJ, 1997), ni el uso de cristales o pantallas protectoras (American Academy of Pediatrics, 1999) parecen afectar a la síntesis cutánea de la vitamina. Con excepción de los anteriores, todos estos factores pueden disminuir la síntesis endógena de vitamina D₃ y generar un estado carencial.

El aporte de vitamina D₂ a través de la ingestión de productos animales y vegetales, o mediante la adición de suplementos de vitamina D₂ a los alimentos básicos (leche, pan y mantequilla), sería la fuente principal de vitamina D en las mencionadas circunstancias. En el lactante, la fuente natural de vitamina D, es la leche materna cuya concentración oscila entre 45 y 75 UI/L, llegando hasta 112 UI/L cuando se fomenta la exposición materna a la luz ultravioleta (Hollis B, 1985). La concentración del éster sulfatado hidrosoluble de la vitamina D₃ en la leche humana es de 450 a 950 UI (Lakdawala DR y Widowson EM, 1977), pero su actividad antirraquítica es baja (menor del 5 %). Recientemente se piensa que esta determinación previa pudiera ser técnicamente deficiente, no habiéndose demostrado con técnicas actuales, la presencia de éster sulfatado hidrosoluble de la vitamina D₃ en la leche materna (Gres AR, Revé LE, Chesney RW y cols, 1982).

Para evitar la aparición de raquitismo se necesita un aporte diario entre 100 y 400 UI (Chesney RW, 1990). En el recién nacido y lactante se precisan 100 UI/100 Kcal de fórmula láctea ingerida, y durante toda la infancia hasta los 18 años, unas 400 UI/día, con un suplemento de 200 UI/día en el caso de adolescentes embarazadas o que estén suministrando lactancia materna (Forbes GB y Woodruff CW, 1985). Estas cifras están en constante revisión sugiriéndose en la actualidad mayores aportes de vitamina D (800 UI/día) (Utiger R, 1998), calcio y fósforo (Bishop N, 1999).

La determinación de 25OH vitamina D y el estudio de la mineralización mediante densitometría de absorción fotónica, realizado en recién nacidos a término alimentados con lactancia materna exclusiva, con y sin administración de suplementos de vitamina D (400 UI/día), no ha demostrado deficiencias ni diferencias apreciables en la mineralización, ni en los niveles séricos de 25OH vitamina D, siendo estos algo menores pero no patológicos en los lactantes que no recibieron suplementos (20 ng/ml versus 38 ng/ml) (Roberts CC, Chan GM, Folland D y cols, 1981). Esto demuestra que la lactancia materna en un entorno favorable a la síntesis endógena de vitamina D₃ es suficiente para un crecimiento y mineralización normal sin necesidad de aportes extras. Sin embargo en condiciones subóptimas la no administración de suplementos, especialmente en regiones donde la irradiación solar es baja o en áreas urbanas con intensa contaminación atmosférica o gran volumen de edificación, puede afectar a los niveles de 25OH vitamina D y repercutir sobre la mineralización ósea (Greer FR, Searcy JE, Levin RS y cols, 1981; Markestad T, Kolmannskoog S, Amtzen E y cols, 1984; Lisbona Gil A, Fernandez Riestra FA, Contreras Fernandez R y cols, 1992; Davies PS, Bates CJ, Cole TJ y cols, 1999). Cuando la lactancia materna no va a efectuarse en condiciones óptimas (radiación solar abundante y

tiempo de exposición suficiente de la madre y el niño), es necesario administrar suplementos de vitamina D, estimados en 400 UI/día en el recién nacido a término y 800 UI/día en el prematuro ya sea alimentado al pecho o con fórmula artificial (Brooke OG, 1983). Si al prematuro se le ofrecen altos suplementos de calcio y fósforo el suplemento de vitamina D puede ser disminuido tanto como 160 UI/día (Koo WW, Krug-Wispe S, Neilan M, 1995). En el lactante alimentado con lactancia artificial las necesidades están cubiertas por las fórmulas comerciales suplementadas con vitamina D (alrededor de 400 UI/l; 60 UI/100 Kcal de producto). Sorprendentemente un estudio reciente (Greer FR y Marshall S, 1989) no ha demostrado evidencia de déficit de vitamina D en un grupo de niños en los que desde el nacimiento hasta el 6º mes de vida, fueron alimentados sin suplementos de vitamina D. Estudios recientes recomiendan extender el aporte de suplementos de vitamina D en preadolescentes, adolescentes (Duhamel JF, Zeghoud F, Sempé M y cols, 2000; Mallet E, 2000) y en la vejez (Dawson-Hughes B, Harris SS, Krall EA y cols, 1997).

II.1.2.2.b) Absorción y transporte:

Alrededor del 70-80 % de la cantidad ingerida, se absorbe principalmente en el duodeno y yeyuno (Thompson GR, Ockner RK e Isselbacher KJ, 1969) y como todas las vitaminas liposolubles requiere la presencia de sales biliares. Pasa al sistema linfático donde es transportada por los quilomicrones ligada a la DBP (Haddad JG y Walgate J, 1976), mientras que la vitamina D de síntesis endógena es transportada exclusivamente por la DBP (Haddad JG, Matsouka LY, Hollis BW y cols, 1993). Pasa después al hígado donde puede detectarse a los 60 minutos de llegar al plasma. Al ser muy liposoluble, la vitamina D plasmática se deposita rápidamente en el tejido adiposo y en el músculo donde se almacena ligada a proteínas específicas con alta afinidad para la vitamina D y sus metabolitos (Haddad JG y Birje SJ, 1975). Por esta razón la vida media de la vitamina D₂ y D₃ es corta (19-25 horas) y la tasa sanguínea muy baja (1- 2 ng/ml) (Shepard RM, Horst R, Hamstra A y cols, 1979) de modo que la medición del nivel sérico de la vitamina D₂ o D₃ no expresa el status nutricional respecto a la vitamina D.

II.1.2.2.c) Metabolismo hepático:

La vitamina D sufre en el hígado su primera biotransformación, produciéndose 25OH vitamina D, un metabolito menos liposoluble y de vida media mucho más larga con objeto de mantener una reserva de vitamina D rápidamente utilizable. En el retículo endoplásmico del hepatocito la

vitamina D sufre una 25-hidroxilación y se transforma en 25OH vitamina D (Henry HL, 1992). El 25OH vitamina D fue aislado e identificado por primera vez en 1968 (Blunt JW, DeLuca HF y Schoes HK, 1968). El enzima responsable es una 25-hidroxilasa monooxigenasa de la fracción microsomal que actúa con el concurso de NADPH y oxígeno molecular (DeLuca HF y Schones HK, 1983), siendo aparentemente el mismo enzima que también hidroliza los carbonos 26 y 27 para iniciar la síntesis de los ácidos biliares. El gen de este enzima se denomina oficialmente CYP27 aunque en el campo del estudio de la vitamina D se conoce como P450c25, por su efecto hidroxilador sobre el carbono 25 (Miller W y Portale A, 1999).

Regulación: El enzima 25-hidroxilasa es sustrato dependiente y la síntesis de 25OH vitamina D no está regulada por ninguna hormona ni por el nivel sérico de Ca^{2+} o P_i (Holick MF, 1987). No existe por tanto un sistema eficaz de feed-back capaz de regular finamente la producción de 25OH vitamina D de modo que su tasa sérica, es primariamente la expresión de la ingesta y de la producción endógena de vitamina D. No obstante estudios realizados en humanos y animales muestran evidencias de que la 25-hidroxilación puede ser inhibida por la vitamina D, el clacidiol y el calcitriol (Bell NH, 1985). La inhibición mediada por vitamina D es ineficaz puesto que la 25-hidroxilasa mitocondrial es inespecífica y sigue produciéndose 25OH vitamina D hasta que se llega a la intoxicación (Hughes MR, Baylink DJ, Jones PG y cols, 1976). Dosis farmacológicas de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ inhiben completamente la elevación del 25OH vitamina D sérico en sujetos sometidos a una sobrecarga de vitamina D (Bell NH, Shaw ST, Turner RT, 1984) y en las entidades patológicas que cursan con elevación de la producción de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ (sarcoidosis, raquitismo vitamina D dependiente tipo II, calcinosis tumoral hiperfosfatémica etc) (Bell NH, 1985) el nivel plasmático de 25OH vitamina D está disminuido aunque se ignora como el $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ modula la producción de 25OH vitamina D. La tasa de 25OH vitamina D disminuye en las hepatopatías crónicas (Hahn TH, Squires AE, Halstead M y cols, 1979; Bucuvalas JC, Heubi JE, Specker BL y cols, 1990) y durante la administración prolongada de barbitúricos e hidantoinas (Lluch Fernandez MD, Peña Griñán MJ, Perez Cano y cols, 1991; Peña Griñán MJ, Lluch Fernandez I, Montoya Garcia MJ y cols, 1991; Alderman CP y Hill CL, 1994). La deficiencia severa de calcio como consecuencia de la elevación del calcitriol secundaria a hiperparatiroidismo, produce un aumento de la inactivación hepática de la vitamina D hacia formas polares que se eliminan por la bilis (Clements M, Johnson L y Fraser D, 1987; Oginni L, Worsfold M, Oyelami O y cols, 1996).

El 25-OHD abandona el hígado rápidamente y pasa a la circulación ligado a la DBP. Una porción importante del 25OH vitamina D es vertido a la luz intestinal, reabsorbiéndose el 85 %

por la circulación enterohepática (Arnaud SB, Goldsmith RS, Lambert PW y cols, 1975). La hidroxilación de la vitamina D es también posible en el intestino y el riñón, como se ha demostrado en el hepatectomizado (DeLuca HF y Schnoes HK, 1983), si bien la tasa de producción es irrelevante. El citosol muscular posee lugares de alta afinidad para la fijación del 25OH vitamina D pudiendo actuar como un reservorio (Birge SJ y Hadad JG, 1975).

Nivel sérico: El 80 % circula ligado a la DBP, que llega a transportar hasta un 88 %, el 0.03 % circula en forma libre, y el resto ligado a la albúmina (Bikle DD, Gee E, Halloran B y cols, 1986). Esta proteína cumple una función de transporte y además regula aspectos farmacocinéticos de la vitamina D (los compuestos de la vitamina D ligados a la DBP son menos susceptibles de degradación hepática) y su acceso a los receptores de los órganos diana (Brown AJ, 1999). La vida media es larga (15-20 días) (Hollick MF, Krane SM y Potts JT, 1986), y constituye un buen índice para expresar el estado de repleción de vitamina D (Hollick MF, 1990).

Ya que no existe una estrecha regulación hormonal de la producción de 25OH vitamina D, el nivel sérico varía según la población debido a factores relacionados con la radiación ultravioleta (horas de exposición al sol, estación del año y latitud) (Specker BL y Tsang RC, 1987; Wilske J, 1993; Oliveri MB, Ladizesky M, Mautalen CA y cols, 1993; Docio S, Riancho JA, Perez A y cols, 1998), el tipo de dieta y la presencia o no de aditivos de vitamina D en la misma.

En una muestra de la población pediátrica de Florida, los valores obtenidos en niños y adolescentes, fueron de 35 ± 9.2 ng/ml y de 14.4 ± 3.4 ng/ml en recién nacidos en la primera semana de vida (Weisman Y, Reiter E y Root A, 1977). En Pensilvania un estudio realizado en 174 niños sanos con edades entre cinco y nueve años mostró niveles de 23 ± 7.3 ng/ml durante el invierno y de 36.5 ± 9.5 ng/ml en el verano (Taylor AF y Norman ME, 1984). En nuestro país, un trabajo realizado en niños sevillanos sanos con edades comprendidas entre 1 y 14 años mostró valores de 54 ± 17 ng/ml en los meses de verano y de 36 ± 11 ng/ml en invierno (Peña Griñán MJ, Lluch Fernandez I, Ramos Sanchez MJ y cols, 1991). En niños de Tenerife la determinación del 25OH vitamina D durante los meses de febrero a marzo mostró cifras de 16.4 ± 4.5 ng/ml en niños de 2 a 18 meses; 12.7 ± 2.3 ng/ml de los 18 meses a los 15 años y 22.9 ± 1.3 ng/ml de los 5 a los 12 años (Moya M, Domenech E, Lopez Arias C y cols, 1982). En niños madrileños de 3 meses a 12 años, considerando de máxima irradiación solar los meses de junio a octubre y de mínima los de noviembre a junio, se obtuvieron valores de 54 ± 4.1 ng/ml y 25 ± 1.5 ng/ml respectivamente (Martínez ME, Balaguer G, Catalán P y cols, 1987). Como caso extremo en Ushuaia, la ciudad más austral del mundo situada a una latitud 55° S, un estudio realizado en una muestra de 42 niños con una edad de 8.5 ± 1.8 años, el nivel sérico de 25 OH

al final del invierno fue significativamente inferior al del final del verano (9.8 ± 3.8 ng/ml vs 18.4 ± 7.3 ng/ml) (Oliveri MB, Ladizesky M, Mautalen CA y cols, 1993).

La medición del nivel sérico de 25OH vitamina D es el método más fiable para el diagnóstico de la depleción de vitamina D en cualquiera de sus estadios. Se considera que existe **hipovitaminosis D** cuando el 25OH disminuye por debajo un umbral en el que la regulación del nivel sérico de calcitriol depende exclusivamente del 25OH circulante (Docio S, Riancho JA, Perez A y cols, 1998), o cuando la administración de 25OH es capaz de producir una elevación del nivel sérico de calcitriol (Peacock M, Selby PL, Francis RM y cols, 1985). Según estos autores ambos fenómenos ocurren cuando el 25OH sérico disminuye por debajo de los 20 ng/ml. En principio la definición de hipovitaminosis D no implica en sí una enfermedad sino una situación de riesgo con predisposición a un estado patológico.

La hipovitaminosis D moderada o **insuficiencia de vitamina D**, viene a ser un estado de "deficiencia subclínica" que aparece cuando el 25OH plasmático disminuye hasta producir una elevación patológica de la concentración sérica de PTH. Este nivel estaría situado por debajo de los 12 (Ooms ME, Lips P, Roos JC y cols, 1995; Zehgoud F, Vervel C, Guillozo H y cols, 1997) o 15 ng/ml (Gloth FM, Gundberg CM, Hollis BW y cols, 1995; Thomas MK y Demay MB, 2000) según los autores. Estas cifras son muy parecidas a las establecidas en estudios anteriores (Amaud SB, Stickler GB y Haworth JC, 1976; Pettifor JM, Isdale JM, Sahakian J y cols, 1980; O'Hare AE, Uttley WS, Belton NR y cols, 1984; Moya M, Domenech E, Mendez J y cols, 1985).

La hipovitaminosis D grave o **deficiencia de vitamina D** implica la existencia de anomalías anatómicas, fisiológicas y bioquímicas, siendo la más representativa la osteoporosis histológica u osteomalacia. Se entiende que existe deficiencia de vitamina cuando el nivel sérico de 25OH es menor de 8 (Garabedian M, 1996) o 10 ng/ml (Fournier A, Fardellone P, Achard JM y cols, 1999), niveles bastante similares a los considerados con anterioridad por otros autores (Goel KM, Logan RW, Arneil GC y cols, 1976; Markestad T, 1983; Hellebostad M, Markestad T y Seeger Halvorsen K, 1985; Haddad JG Jr, 1992). Descensos por debajo de 8 ng/ml pueden producir hipocalcemia (Amaud S, Stickler G y Haworth J, 1976; Ahmed I, Atiq M, Iqbal J y cols, 1995) y osteoporosis histológica (Eastwood JB, Harris E, Stamp T y cols, 1976; Mughal MZ, Salama H, Greenaway T y cols, 1999).

Recientemente el nivel de 25OH a partir del cual se considera que existe hipovitaminosis D se está revisando al alza. Considerando los cambios estacionales de la PTH sérica y las variaciones en la densidad ósea, se postula que puede hablarse de **hipovitaminosis D** con niveles de 25OH inferiores a 31 ng/ml (Chapuy MC, Preziosi P, Maamer M y cols, 1997) e

incluso 37 ng/ml (Krall EA, Sahyoun N, Tannenbaum S y cols, 1989). Basándose nivel de 25OH a partir del cual su administración, produce elevaciones en el nivel sérico de calcitriol, algún autor sugiere considerar valores inferiores a 30 mg/ml (Thomas M, Lloyd-Jones DM, Thadhani RI y cols, 1998). En cuanto a la definición de *insuficiencia* de vitamina D, Malabanan ha encontrado que un nivel sérico de 25OH menor de 20 ng/ml es ya suficiente para elevar la PTH (Malabanan A, Veronikis IE y Holick MF, 1998) y según Villareal, por debajo de 15 ng/ml ya se detecta disminución de la densidad ósea y por tanto, *deficiencia* de vitamina D (Villareal DT, Civitelli R, Chines A y cols, 1991).

Funciones biológicas: Su papel esencial consiste en ser el precursor del $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, aunque interviene también en la contrarregulación de la producción de calcitriol (Lida K, Shinki T, Yamaguchi y col, 1995). En la osteomalacia secundaria a la administración crónica de anticonvulsivantes (la síntesis hepática y los niveles séricos de 25OH vitamina D disminuyen), existe una disminución de la absorción intestinal de Ca^{2+} a pesar de que el nivel sérico de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ está elevado, lo que induce a pensar que el 25OH vitamina D tiene algún papel aún no conocido en la homeostasis cálcica (Jubiz W, Haussler M, McCain T y cols, 1977).

En la intoxicación por vitamina D, el 25OH vitamina D alcanza niveles tan altos que es capaz de estimular los receptores intestinales del calcitriol y favorecer la absorción de Ca^{2+} (Brumbaugh PF, y Haussler MR, 1973). En los osteoclastos expuestos in vitro a dosis altas de 25OH vitamina D puede demostrarse resorción ósea (Reynolds JJ, Holick MF y DeLuca HF, 1974). Los pacientes anéfricos y por tanto no productores de calcitriol son susceptibles de intoxicación por vitamina D (Counts SJ, Baylink DJ, Shen FH y cols, 1975) y en los intoxicados con función renal normal, el calcitriol circulante es normal o bajo mientras que los niveles de 25OH vitamina D están elevados hasta 30 veces el valor normal (Hughes MR, Baylink DJ, Jones PG y cols, 1976). Esto quiere decir que el 25OH vitamina D tiene efectos hipercalcemiantes a determinadas concentraciones y que es el responsable de los trastornos metabólicos que ocurren en la intoxicación por vitamina D. Recientemente se ha demostrado que hasta un 20 % del efecto de la vitamina D, se debe directamente a la acción del 25OH vitamina D, tanto a la absorción del calcio intestinal (Heaney RP, Barger-Lux MJ, Dowell S y cols, 1997) como de la supresión de la síntesis o secreción de la PTH (Ghazali A, Fardellone P, Pruna A y cols, 1999).

II.1.2.2.d) Metabolismo renal:

El calcidiol es transformado en la mitocondria de las células del túbulo contorneado proximal y pars recta del riñón en calcitriol, identificado por Lawson y colaboradores en 1971 (Lawson DE,

Fraser DR, Kodicek E y cols, 1971). Esta biotransformación consiste en una segunda hidroxilación a nivel del carbón 1 del anillo del 25OH vitamina D, por el enzima 25-OH 1 α -hidroxilasa monooxigenasa del citocromo P-450 (Henry HL, 1992). La reacción requiere Mg²⁺, hemoproteína, ferredoxina, ferredoxinreductasa y citocromo P-450 (DeLuca HF, 1977). El gen de la 25-OH 1 α -hidroxilasa está localizado en el cromosoma 12q13.3 (Bouillon R, 1998) y ha sido clonado recientemente (ST-Arnaud R, Messerlian S, Moir JM y cols, 1997).

La producción de calcitriol es de 0.3 a 1 mcg/día (Gray RW, Caldas AE, Wild DR y cols, 1978) la vida media de 4 a 8 horas (Bringham FR, Demay MB, Kroenberg HM, 1988; Holick MF, 1990) y al contrario que el 25OH vitamina D, el nivel sérico de calcitriol no está influenciado por la ingesta y la absorción de la vitamina D. Un 85 % del calcitriol viaja en el plasma ligado a BDP, un 0.4 % en forma libre y el resto ligado a la albúmina (Bikle D, Siiteri P, Ryzen E y cols, 1985).

En condiciones de salud normal, con normocalcemia, normofosfatemia y tasas normales de 25OH vitamina D, la actividad de la 25-OH 1 α - hidroxilasa decrece y se activa el enzima 25-OH-D-24(R)-hidroxilasa, obteniéndose preferentemente 24(R),25 dihidroxivitamin D (24,25(OH)₂D) en vez de calcitriol (Henry HL, 1992). La 25-OH 1 α - hidroxilasa y la 24-hidroxilasa pertenecen a dos tipos diferentes de citocromo P-450 (Postlind H, 1990). La producción de 24-hidroxilasa es esencial para impedir un acúmulo excesivo de 1,25(OH)₂D (Holick MF, Baxter LA, Schaufrogel y cols, 1976). En las células diana, el propio calcitriol puede inducir la activación del enzima 24-hidroxilasa y producir su inactivación catabólica (Zhao J, Tan BK, Marcelis S y cols; 1996). Se han aislado hasta 30 metabolitos de la vitamina D en su mayor parte de mínima actividad biológica siendo considerados como meros productos de degradación (Fraser D, 1980).

Tanto el calcitriol como el 24,25(OH)₂D sufren una ulterior hidroxilación produciéndose 1,24,25 trihidroxivitamin D (1,24,25(OH)₃D) (Holick MF, Kleiner-Bossaler A, Schonoes HK y cols, 1973) que estimula aunque en menor grado que el calcitriol, la absorción de Ca²⁺ intestinal y la resorción ósea (Holick MF, Seemler EJ, Schonoes HK y cols, 1973), pero sin duda su principal efecto es la inactivación del 1,25 (OH)₂D (DeLuca HF, 1988).

II.1.2.2.d₁) Regulación: La activación de la 25-OH 1 α - hidroxilasa y por tanto la síntesis de calcitriol no es sustrato dependiente sino que está bajo un estricto control metabólico, ajustándose a las necesidades individuales de calcio y fósforo determinadas por la velocidad de crecimiento y situaciones especiales tales como gestación o el embarazo (Henry HL y Norman AW, 1984). Por estas razones y al contrario que como ocurre con el 25OH vitamina D, no existen fluctuaciones estacionales en el nivel sérico (Landin-Wilhelmsen K, Wilhelmsem L, Wilske J y cols, 1995) ni tampoco un patrón de ritmo circadiano en la producción (Manolagas

SC y Deftos LJ, 1985). En cambio si que existen diferencias en cuanto a niveles según las necesidades metabólicas en las situaciones fisiológicas de mayor demanda. El status nutricional respecto a la vitamina D, el nivel sérico de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ (actuando en feed-back), la calcemia, la PTH y el estado de repleción de Pi son los principales reguladores de la 1α - hidroxilasa renal y por tanto de la síntesis de calcitriol.

Vitamina D: Si el aporte de vitamina D es suficiente, el $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ activa preferentemente la 25-OHD-24(R)-hidroxilasa y el 25OH vitamina D se transforma en $24,24(\text{OH})_2\text{D}$. Si existe depleción de vitamina D se activa preferentemente la 25-OH 1α -hidroxilasa sintetizándose mayoritariamente $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ (Reichel H, Koeffler HP y Norman WA, 1989). Así en la intoxicación por vitamina D, el calcitriol se mantiene normal a pesar de los altos niveles de 25OH vitamina D (Hugs MR, Baylink DJ, Gonnerman WA y cols, 1977). En el déficit de vitamina D hay gran actividad de 1α - hidroxilasa renal que disminuye al administrar dosis fisiológicas de vitamina D o $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ y aumenta de nuevo a las 15-35 horas de suspensión de la terapia (Henry HL, Midgett RJ y Norman AW, 1974). El exceso de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ inhibe la 25-hidroxilasa hepática y la 25-OH 1α - hidroxilasa renal, reduciendo la síntesis del precursor y del propio calcitriol. Recientemente se ha demostrado en adultos sanos que la concentración del calcitriol es exclusivamente dependiente del calcitriol mientras el nivel sea inferior a 20 mg/ml (Docio RS, Riancho J, Perez A y cols, 1998). Entre 20 y 60 ng/ml de concentración plasmática de 25OH vitamina D, la conversión en calcitriol está rigurosamente controlada para que el nivel de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ permanezca constante sin subir (Fournier A, Fardellone P, Achard J y cols, 2000).

Paratohormona y fósforo: Son el estímulo fisiológico más importante para la activación de 1α -hidroxilasa y son los principales reguladores de la producción de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$:

Paratohormona: Es el principal regulador de la síntesis renal de calcitriol (Holick MF, 1995). En el hiperparatiroidismo primario el nivel sérico de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, está elevado, ocurriendo lo contrario en el hipoparatiroidismo. La administración de PTH en sujetos normales o hipoparatiroides eleva los niveles séricos de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ (Haussler MR, Bursac KM, Bone H y cols, 1975). Cuando existe hipocalcemia, la PTH aumenta la producción de calcitriol a nivel de las células del túbulo contorneado proximal. La respuesta a la PTH de este segmento consiste en la activación de la 25-OH 1α - hidroxilasa, que sería modulada por la calcemia de modo que la hipercalcemia inhibe, mientras que la hipocalcemia promueve la secreción de calcitriol PTH inducida. La respuesta paratiroidea estimula la producción de calcitriol manteniéndolo a concentraciones normales o superiores hasta que el 25OH vitamina D disponible se agota. La secreción de PTH

inducida por la hipocalcemia, activa la 25-OH 1α - hidroxilasa directamente a través del AMP cíclico o indirectamente por la depleción de Pi que se produce en el cortex renal (Bell NH, 1985). Otro posible mecanismo sería la inducción de una serie de cambios celulares no relacionados con el AMPc, producidos por el aumento del flujo de Ca^{2+} hacia la mitocondria (Bikle DD, y Rasmussen H, 1978), y que son favorecidos por la PTH independientemente de la generación intracelular de AMPc (Borle AB y Uchikawa T, 1978).

Fósforo: La disminución del fosfato sérico estimula la síntesis de calcitriol sin intervención de la PTH y promueve la resorción de Ca^{2+} y Pi óseo, aumenta la reabsorción renal de Ca^{2+} y disminuye la excreción tubular de fosfatos, produciendo la hiperfosfatemia el efecto contrario (Portale AA, Halloran BP y Morris RC Jr, 1987). El hecho de que en la hipofosfatemia la 25-OH 1α -hidroxilasa es activada sin el concurso de la PTH, refuerza la hipótesis de que la depleción de Pi intracelular sería el principal factor inductor de la síntesis de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ (Gray RW, Wilz DC, Caldas AE y cols, 1977). La depleción de Pi activa el paso de Ca^{2+} a la mitocondria, mecanismo responsable en última instancia de la activación de la 25-OH 1α - hidroxilasa (Fraser D, 1980; Bikle DD y Rasmussen H, 1978). La hiperfosfatemia y la hipercalcemia, aumentan la actividad de la 24-25 hidroxilasa y favorecen la síntesis de $24,25(\text{OH})_2\text{D}$ (Avioli L, 1979).

Calcio: Estudios en ratas han demostrado que la calcemia, independientemente de la PTH, puede regular la producción de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. En ratas tiroparatiroidectomizadas sometidas a diversas variaciones del nivel de Ca^{2+} , mediante infusiones de Ca^{2+} y quelantes de Ca^{2+} , se demostró que los niveles de séricos de calcitriol están inversamente relacionados con el nivel sérico de Ca^{2+} , tanto en el animal tiroparatiroidectomizado como en los que recibieron terapia sustitutiva con PTH. Se analizó la actividad de la 25-OH 1α - hidroxilasa y se encontró correlación inversa entre la calcemia y la actividad del propio enzima (Matsumoto T, Ikeda K, Morita K y cols, 1987). Esta acción reguladora del Ca^{2+} está en concordancia con el postulado de Bikle y Rasmussen (1978), en el que el Ca^{2+} mitocondrial regula la actividad enzimática a través de la concentración del Ca^{2+} extracelular. En algunos pacientes con hipoparatiroidismo, se han encontrado niveles altos de calcitriol coincidentes con hipocalcemia (Rosen JF, Fleischman AR, Fimberg L y cols, 1977; Noltén WE, Chesney RW, Dabbagh S y cols, 1987). Carpenter y colaboradores encontraron niveles elevados de calcitriol (83 pg/ml) junto con hipocalcemia en un adolescente con hipoparatiroidismo no tratado. En el transcurso de la infusión intravenosa de Ca^{2+} durante 33 horas, se observó un aumento gradual de la calcemia hasta niveles normales y reducción del nivel de calcitriol hasta el 50 % con cambios mínimos en la concentración sérica de Mg^{2+} , Pi y $25(\text{OH})$ vitamina D (Carpenter TO, Isogna KL, Boulware SD y cols, 1990). Este

estudio soporta la evidencia de que en humanos es posible la regulación de la producción de calcitriol calciodependiente sin el concurso de la PTH. Recientemente se ha demostrado la existencia de receptores sensibles al calcio en las células epiteliales del túbulo contorneado proximal, que pueden intervenir en modular la síntesis renal de calcitriol en presencia de niveles elevados de calcio (Brown EM, 1991; Riccardi D, Hall AE, Chattopadhyay N y cols, 1998).

Calcitonina: Paradójicamente aumenta la síntesis de calcitriol aunque parece ser que lo hace a través de la PTH (Lorenz R, Tanaka Y, DeLuca HF y cols, 1977). Sin embargo en estudios animales, se ha demostrado que la calcitonina activa la 25-OH 1α -hidroxilasa presente en la mitocondria de las células de la pars recta del túbulo contorneado distal (Kawasima H, Torikai S y Kusokawa K, 1981). Se desconoce el significado fisiológico de esta función. Quizás pueda tener algún papel en el crecimiento durante la infancia y la adolescencia (Brown EM, 1982).

Embarazo, lactancia y crecimiento: La prolactina (Spanos E, Colston KV, Evans MS y cols, 1976), la hormona de crecimiento (Lee DB, Blautbar B y Massry SG, 1984) y los estrógenos (Kumar R, Cohen WR, Silva P y cols, 1979), aumentan la producción de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ en situaciones fisiológicas tales como la lactancia, el crecimiento y el embarazo. No se ha podido demostrar una relación directa entre estas hormonas y una posible modulación de la actividad de la 25-OH 1α -hidroxilasa. Parece ser que la mayor producción de calcitriol sea secundaria a la mayor demanda de Ca^{2+} y Pi producida por los estímulos hormonales que acontecen en el embarazo, lactancia y crecimiento esquelético. Otra posible explicación sería a una mayor estimulación de la síntesis hepática de la proteína transportadora, resultando en realidad un aumento del $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ ligado a la DBP sin afectar a los niveles de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ libre y fisiológicamente activo (Aaskog D, Aksnes L, Markestad y cols, 1983).

Corticoides: La administración prolongada de corticoides en la infancia, coincide con disminución del nivel sérico de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ (Chesney RW, Hamstra AJ, Mazess RB y cols, 1978), existiendo evidencia clínica de que puede disminuir la síntesis de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ (Klein RG, Arnaud SB, Gallagher JC y cols, 1977). Al contrario se ha encontrado que el calcitriol aumenta en adultos normales que reciben prednisona durante dos semanas (Hahn TJ, Halstead LR y Baran DT, 1980). En preparaciones de células renales el calcitriol aumenta la actividad de la 25-OH 1α -hidroxilasa (Spanos E, Colston KW y McIntire I, 1977). Esta disparidad la explica el efecto dual de los corticoides sobre el transporte mitocondrial del Ca^{2+} (Kimura S y Rasmussen H, 1977).

Otros: Aunque con menor repercusión clínica y fisiológica, la síntesis renal de calcitriol puede

ser activada por el AMPc, la insulina, la PGE_2 , y la PGF_2 , mientras que la acidosis crónica, el etanol, la tiroxina y el estroncio la deprimen (Lee DB, Blautbar B y Massry SG 1984; Reichel H, Koeffler HP y Norman WA, 1989). En la insuficiencia renal crónica, hay gran disminución de la producción de $1,25(OH)_2D$ cuando hay una reducción importante del parénquima renal. La hidroxilación renal también puede ser perturbada, fármacos que inhiben la actividad de la $25-OH$ 1α - hidroxilasa como actinomicina D, metopirona, cadmio, difosfonatos (dosis supratrapéuticas) y ketoconazol que se ha empleado en el tratamiento de la hipercalcemia de la sarcoidosis (Adams J, Sharma O, Diz M y cols, 1990). En el síndrome de inmunodeficiencia adquirida, se ha detectado un déficit severo de calcitriol, con niveles normales de $25OH$ vitamina D, quizás relacionado con una alteración en la hidroxilación renal, debida a un efecto inhibitorio del $TNF-\alpha$ (Haug C, Aukrust P, Haug E y cols, 1998).

II.1.2.2.d2) Nivel sérico de $1,25(OH)_2D$ y $24,25(OH)_2D$:

Calcitriol: El nivel plasmático es 500-1000 veces inferior al del $25OH$ vitamina D, entre 25 y 35 pg/ml en el adulto (Hausler MR, Baylink DJ, Hughes MR y cols, 1976) y alrededor del doble o del triple durante la infancia y la adolescencia (Eisman JE, Kream BE, Hamstra AJ y cols, 1976), debido posiblemente a los elevados requerimientos de Ca^{2+} durante esta etapa y a la acción de la hormona de crecimiento (Lund B, Clausen N y Liund B y cols, 1980). En niños sanos, se consideran niveles normales de 18 a 70 pg/ml, siendo en el adulto considerablemente más bajos (15 a 45 pg/ml) (Shepard RM, Horst RM, Hamstra AJ y cols, 1979). En un grupo de 103 niños sanos con edades entre 13 meses y 16 años el nivel sérico fue de 43 ± 2 pg/ml, habiendo diferencias significativas entre el grupo de edad inferior a 12 años (38 ± 3 pg/ml) y el grupo de edad entre 12 y 16 años (55 ± 2 pg/ml) (Chesney RW, Rosen JF, Hamstra AJ y cols, 1980). En Pensilvania, un estudio en 174 niños sanos entre cinco y nueve años, mostró niveles de 38.5 ± 9.8 pg/ml sin diferencias estacionales significativas (Taylor AF y Norman ME, 1984). Un estudio realizado en niños menores de 18 meses mostró niveles de 72 ± 3 pg/ml durante los meses invernales y de 53 ± 2 pg/ml durante el verano. En los que tenían menos de seis meses los niveles fueron significativamente más bajos en los lactados a pecho (54 ± 3 pg/ml) que en los alimentados con una fórmula artificial (65 ± 3 pg/ml) (Lichtenstein P, Specker BL, Tsang RC y cols, 1986). En recién nacidos a término sanos, los niveles son más bajos (21 ± 12 pg/ml) (Steichen JJ, Tsang RC, Gratton TL y cols, 1978).

Stern y colaboradores basándose en que la administración de altas dosis de vitamina D produce elevación del calcitriol, postulan que en el niño existe un defecto en la regulación de la producción, que sería responsable de los elevados niveles séricos hasta la adolescencia (Stern P,

Taylor BA, Bell NH y cols, 1981). Basándose en los trabajos de Shepard RM y cols (Shepard RM, Horst RL, Hamstra AJ y DeLuca HF, 1979) y Chesney RW y cols (Chesney RW, Rosen JF, Hamstra AJ y cols, 1980), una excelente revisión ha estimado para las diferentes edades los siguientes valores de calcitriol (pg/ml): de 3 a 18 meses: 85 ± 10 ; de 18 meses a 9 años: 35 ± 20 ; de 10 a 20 años: 55 ± 15 y de 20 a 35 años: 25 ± 15 (Rosen JF y Chesney RW, 1983).

24,25 Dihidroxitamina D: El nivel sérico de 24,25(OH)₂D es aproximadamente el 10 % del nivel de 25OH vitamina D, y viene a ser en niños de 1 a 3 ng/ml (Nguyen TM, Guillozo H, Garabedian M y cols, 1979) y en adultos, discreta pero significativamente más alto (2 -5 ng/ml) (Shepard RM, Horst RL, Hamstra AJ y cols, 1979). En una muestra de niños sanos, se encontraron niveles de 3.3 ± 1.3 ng/ml, y de 1.8 ± 0.6 ng/ml en recién nacidos de una semana de vida, siendo indetectable en niños con raquitismo por depleción de vitamina D (Weissman Y, Reiter E y Root A, 1977) y muy bajo en pacientes anéfricos (0.8 ± 0.43 ng/ml) (Weisman Y, Lum GM, Reiter E y cols, 1979).

II.1.2.2.e) Producción extrarenal de 1,25(OH)₂D:

Clásicamente se ha aceptado que la producción de 1,25(OH)₂D era exclusivamente renal, sin embargo en el paciente anéfrico existe evidencia de producción extrarenal de calcitriol, siempre que se disponga del precursor en cantidad suficiente (Lambert PW, Stern PH, Avioli RC y cols, 1982; Dusso A, Brown A y Statopolsky E, 1994).

En la sarcoidosis (Maesaka JK, Batuman V, Pablo NC y cols, 1982) y también aunque con menor frecuencia en la tuberculosis (Felsenfeld AJ, Drezner MK y LLach F, 1986; Martinez ME, Gonzalez J, Sanchez -Cabezudo MJ y cols, 1996), hay hipercalcemia con niveles elevados de calcitriol incluso en los casos con insuficiencia renal terminal. El tejido granulomatoso y concretamente los macrófagos, sería la fuente de 1,25(OH)₂D. Al añadir 25OH vitamina D a un cultivo de macrófagos alveolares de pacientes con sarcoidosis puede obtenerse 1,25(OH)₂D (Reichel H, Koeffler HP y Bishop JE, 1987) y también en los monocitos activados de pacientes en hemodiálisis (Reichel H, Recker A, Deppisch R y cols, 1992), indicando actividad 25-OH 1 α -hidroxilasa. In vitro puede obtenerse calcitriol de los macrófagos de la médula ósea de sujetos sanos si se estimula con interferón gamma, y también de los macrófagos alveolares empleando interferón gamma, interleukina-2 y lipopolisacárido bacteriano, pero no con PTH (Reichel H, Koeffler HP y Norman AW, 1987). La 25-OH 1 α -hidroxilasa del macrófago tiene gran afinidad por el sustrato 25OH vitamina D, pero al contrario que la 25-OH 1 α -hidroxilasa renal es insensible a la PTH y al retro feed-back del calcitriol. El interferón gamma la estimula y los gluco-

corticoides la inactivan (Reichel H, Koeffler HP y Norman AW, 1987). Las diferencias entre ambos tipos de hidroxilasas dependen más del tipo de célula en que se expresan, que de la naturaleza del enzima. La hipercalcemia mediada por calcitriol, también se presenta en otros tipos de enfermedad granulomatosa: candidiasis diseminada, granuloma inducido por implantes de silicona, histoplasmosis, granuloma eosinófilo y coccidiomicosis (Bell NH, 1985).

Las enfermedades linfoproliferativas pueden cursar con hipercalcemia, ignorándose si existe un factor tumoral que altere la producción o el catabolismo del $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, o si hay síntesis extrarenal del mismo (Adams J, 1989). En el embarazo hay producción de calcitriol en la placenta pero se desconoce su significado fisiológico (Gray TK, Lowe W y Lester GE, 1981).

II.1.2.2.f) Catabolismo de la vitamina D:

Tanto para el 25OH vitamina D como para el calcitriol existen dos vías de degradación. La primera constituye la formación de ácido calcitróico al romperse las cadenas entre el carbono 23 y 24, seguida de la oxidación del carbono 23 hasta convertirse en un grupo carboxilo, dando origen a un compuesto hidrosoluble sin efectos biológicos, fácilmente eliminable por la orina, aunque esta vía es cuantitativamente poco importante. El ácido calcitróico se ha aislado en hueso, riñón e hígado y está establecido que su producción es vitamina D dependiente (Henry HL y Norman AW, 1992; Martínez ME y Campo Balsa MT, 1999). La otra vía de degradación es mediante glucuronicoconjugación hepática, transformándose en derivados hidrosolubles inactivos que a través de la secreción biliar son eliminados por la heces (Audran M, 1985). En el intestino puede ser hidroxilado y reabsorbido nuevamente a la circulación en forma activa (Kumar R, 1984).

II.1.2.2.g) Funciones biológicas de la vitamina D:

II.1.2.2.g₁) Bases moleculares: La vitamina D no actúa directamente sobre los órganos diana, sino a través de sus metabolitos hidroxilados, y especialmente mediante el calcitriol cuya actividad biológica es 500 - 1000 veces superior a la del 25OH vitamina D (molar ratio o capacidad para ligarse a los receptores de la vitamina D de 1/2400) (Fournier A, Fardellone P, Achard JM y cols, 2000), ejerciendo dos tipos de acción:

Mecanismo hormonal: De modo similar a una hormona esteroidea, (Norman AW, Nemere I, Williams C y cols, 1984) el efecto genómico consiste básicamente en inducir la síntesis de proteínas específicas, (entre ellas las transportadoras del Ca^{2+}), que actúan de mediadores en

un amplio espectro de respuestas biológicas.

En las células de los órganos diana, el calcitriol circulante abandona la DBP, fijándose a receptores citosólicos específicos de alta afinidad (VDR) compuestos por proteínas DNA ligadas, de 50.000-60.000 daltons (Haussler MR, 1986; Strugnell SA, DeLuca HF, 1997) que presentan un dominio de unión al ADN en la porción N-terminal y otro en la zona C-terminal que constituye la zona de unión de la vitamina D. El receptor citosólico se debe unir a un receptor del ácido retinóico-X para formar con el calcitriol un complejo heterodímero que interacciona con una secuencia específica del ADN, el elemento de respuesta de la vitamina D (Kliever A, Umeson K, Mangelsdorf DJ y cols, 1992; Holick MF, 1996). El calcitriol es translocado al núcleo y a nivel del RNAm (Rigby WFC, Denome S y Fanger MW, 1987), se asocia a secuencias específicas de cromatina para activar o reprimir selectivamente, la transcripción de los genes implicados en la síntesis de las proteínas específicas de las diferentes respuestas biológicas (McDonnell DP, Scott RA, Kerner SA y cols, 1989; Delvin EE, Richard P, Desbarats M y cols, 1990; Krisinger J, Strom M, Darwish HD y cols, 1991; Haussler MR, Haussler CA, Jurutk PW y cols, 1997).

El gen para el VDR está localizado en el cromosoma 12, en el intervalo q13-14, en una región que contiene otros genes de interés para la fisiología del hueso (genes de la cadena α -1 del colágeno de tipo 2 y para la 25-OH 1- α hidroxilasa) (Labuda M, Fujiwara TN, Ross MV y cols, 1992). La estructura del gen del VDR es similar a la de otros genes miembros de la familia de los receptores de las hormonas tiroideas y esteroideas, poseyendo la mayor parte de ellos 10 exones. Inicialmente el gen VDR fue descrito con nueve exones (Pike JW, McDonnell DO, Scott RA y cols, 1989) pero actualmente se sabe que son once conteniendo aproximadamente unas 60 kilobases (Haussler MR, Whitfield GK, Haussler CA y cols, 1998). El raquitismo vitamina D resistente tipo II se debe a mutaciones específicas de los exones (Yagi H, Ozono K, Miyake H y cols, 1992). Un determinante importante de la actividad transcripcional de la vitamina D en las células diana, es el contenido celular de receptores citosólicos de alta afinidad, dependiente del balance entre síntesis y degradación, cuyo regulador más importante es el propio calcitriol (Arbour NC, Prah J, DeLuca HF, 1993; Denda M, Finch J, Brown AJ y cols, 1996). Existen receptores para la vitamina D en todos los tejidos excepto en el músculo cardíaco e hígado (Binderup L, 1992).

Mecanismo de interacción con las membranas celulares: El efecto no genómico de la vitamina D, consiste en la modificación rápida de las características bioquímicas de los fosfolípidos de la membrana, modificando su permeabilidad y facilitando el flujo de iones de calcio y fósforo trans e intracelular (Revelli A, Massobrio M y Tesarik J, 1998). También interviene en la regulación del Ca^{2+} citosólico, favoreciendo su movilización desde los depósitos

intracelulares (Billaudel BJ, Delbancunt AP, Sutter BC y cols, 1993) y tiene funciones antioxidantes inhibiendo la peroxidación lipídica (Wiseman H; 1993).

Mediante sus efectos no genómicos el calcitriol facilita la absorción intestinal de calcio y fósforo, aumenta la reabsorción renal de calcio y fósforo, estimula la resorción ósea y promueve la mineralización del cartilago epifisario y del hueso neoformado. Conjuntamente con la PTH participa en la liberación de calcio al espacio extracelular en función de las necesidades y el nivel de calcio plasmático (Norman AW, Nemere I, Williams C y cols, 1984).

El efecto óseo de la vitamina D precisa de la presencia de PTH y a la inversa, mientras que a nivel renal e intestinal el efecto está modulado únicamente por la vitamina D mediante la producción de proteínas transportadoras de Ca^{2+} , resultantes de la combinación de la hormona con el receptor citosólico.

II.1.2.2.g) Efectos sobre los organos diana:

a) Intestino: El calcitriol estimula activamente el transporte de Ca^{2+} de la luz intestinal al plasma (ver apartado II.1.1.3: Absorción y transporte intestinal de calcio). La absorción intestinal de Pi mediada por calcitriol está menos estudiada y parece que es inducida por la activación o el aumento de la fosfatasa alcalina del borde en cepillo (Bachelet M, Lacey B y Uman A, 1982). No se ha demostrado en humanos que el calcitriol intervenga en la absorción intestinal de Mg^{2+} (Levine B, Brautbar N, Walling M y cols, 1980).

b) Hueso: El tejido óseo está en constante remodelación. La formación de nuevo material (osteoblastos) se equilibra con la resorción (osteoclastos). En la regulación de ambos procesos, intervienen gran variedad de factores hormonales locales y sistémicos, de cuales el principal es la vitamina D y sus metabolitos (Raisz LG, y Kream BE, 1983).

b.) Crecimiento óseo y mineralización: En ratas deprivadas de vitamina D y con hipocalcemia, sometidas a una infusión equilibrada de Ca^{2+} y Pi puede obtenerse una mineralización mejor que con la simple administración de vitamina D (Underwood J, DeLuca H, 1984). Además en ratas con dieta deficitaria en Pi y vitamina D, las lesiones radiológicas mejoran con la administración de calcitriol, pero no con la de 24,25(OH)₂D (Lund B, Charles P y Egsmose C, 1985). Por añadidura, la administración parenteral de calcio puede curar la osteomalacia en niños con alteraciones en los receptores de la vitamina D (Balsan S, Garabedian M, Larchet M y cols, 1986). Estas observaciones sugieren que los metabolitos de la vitamina D no promueven directamente la mineralización, sino que actúan proporcionando un

producto calcio-fósforo normal, como resultado de su efecto sobre la absorción intestinal y la reabsorción renal de calcio y fósforo, proveyendo una cantidad suficiente de Ca^{2+} y Pi para una mineralización óptima (Bringham F, Demay M y Kronenberg H, 1998). Además el calcitriol frena la secreción de PTH bien indirectamente a través de la elevación de la calcemia o directamente inhibiendo el efecto de la PTH sobre el recambio óseo (Raisz LG y Kream BE, 1983).

Sin embargo los osteoblastos y los condrocitos poseen receptores para el calcitriol con un papel en la regulación de la función osteoblástica aún no bien conocido. In vitro el $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ modula la producción de fosfatasa alcalina por los osteoblastos, inhibiendo su síntesis a concentraciones bajas y aumentando con concentraciones elevadas (Majeska RJ y Radan GA, 1982; Kurihara N, Ishizuka S, Kiyoki M y cols, 1986) y la síntesis de osteocalcina (Pan LC y Price PA, 1984; Baroncelli GI, Bertelloni S, Ceccarelli y cols, 2000).

El papel biológico del $24,25(\text{OH})_2\text{D}$ en la mineralización y el crecimiento óseo es aun menos conocido, siendo considerado por algunos investigadores como un producto catabólico, mientras que para otros es un componente esencial. El $24,25(\text{OH})_2\text{D}$ parece que tiene cierto papel fisiológico en la maduración del cartilago de crecimiento (Garabedian M, DuBius MB, Corbol MT y cols, 1977), habiéndose detectado receptores en las células proliferativas del cartilago de crecimiento (Fine N, Binderman I y Sonjen D, 1985) y en el metabolismo de la paratiroides (Lee DB, Brautbar N y Massry SG, 1984). El hecho de que en el raquitismo por déficit de vitamina D existe osteomalacia a pesar de niveles normales o altos de calcitriol, siendo indetectables los de $24,25(\text{OH})_2\text{D}$ ha hecho pensar de que este metabolito tenga algún papel aún no bien definido en la mineralización (Rasmussen H, Baron R, Boadrus AE y cols, 1980), aunque parece más bien una consecuencia de la depresión fisiológica de la actividad de la 24-hidroxilasa en beneficio de la $25\text{-OH } 1\alpha\text{-hidroxilasa}$, secundarios al estímulo de la PTH y la hipofosfatemia. Hay evidencias de que puede inhibir la secreción de PTH (Canterbury JM, Lerman S, Claflin AJ y cols, 1978; Ben-Ezer D, Shany S, Conforty A y cols, 1991; Carpenter TO, Keller H y Schwartz D, 1996), pero no ejerce ningún efecto sobre la conversión de 25OHD en $1,25(\text{OH})_2\text{D}$.

Parece que ambos metabolitos tienen efectos diferentes sobre las células y procesos enzimáticos del cartilago de crecimiento. Participan en la regulación de los valores de condrocalcina, en la composición de las vesículas de la matriz ósea y en las enzimas de la membrana plasmática (Boyan B, Schwartz Z y Carnes D, 1988). Existen datos para pensar que ambos metabolitos son imprescindibles para conseguir una adecuada mineralización ósea. Es posible que las células diana de cada metabolito sean diferentes, implicándose así en una función biológica diferente. El calcitriol participaría en la fundamentalmente en la

regulación de los valores de calcio sérico y en la homeostasis mineral en general mientras que el 24,25(OH)₂D favorecería la maduración del cartilago de crecimiento.

b₂) Resorción ósea: Además de prevenir el exceso de mineralización, el calcitriol contribuye a mantener el nivel sérico de Ca²⁺ movilizándolo y Pi óseo hacia la circulación. El efecto hormonal sobre el osteoclasto puede ser inmediato o a largo plazo: En el primer caso la respuesta se produce en pocas horas favoreciendo el flujo de Ca²⁺ y Pi del hueso hacia el plasma (Raisz LZ, Trummel CL, Holick MF y cols, 1972). Se desconoce la esencia de este mecanismo pero se sabe que es favorecido y está interrelacionado con la PTH. Se atribuye a la liberación por los osteoclastos de un factor soluble (McSheehy PM, y Chambers TJ, 1987), tal vez ácido hialurónico o enzimas lisosomiales capaces de estimular la resorción ósea (Elion G y Raisz LG, 1978; Raisz LG y Kream BE, 1983). El efecto a largo plazo estimula el crecimiento, la síntesis y la maduración de los osteoclastos (Holltrop ME, Raisz LG, 1979). Este efecto se evidencia tanto in vivo (días después de la administración de calcitriol a ratas existe un aumento en la síntesis de osteoblastos) (Holltrop ME, Cox KA, Ckark MB y cols, 1981) como in vitro (la exposición de calcitriol a cultivos de medula ósea de primate demuestra presencia de osteoblastos entre el 14º y el 21º día de incubación) (Roodman CD, Ibotson KJ, McDonald BR y cols, 1985). Esto sugiere que los nuevos osteoclastos provienen de la diferenciación de células precursoras de origen hematopoyético (Burger EH, Van der Meer JW, Van der Gevel JS y cols, 1982; Norman AW, 1992, Holick MF, 1995). Los osteoclastos maduros pierden los receptores para la vitamina D (Merke J, Klaus G y Gugel U, 1986), considerándose que la vitamina D los regula de manera indirecta a través de los osteoclastos haciendo que estos liberen citoquinas que finalmente actuarían sobre los osteoclastos (Martínez ME y Campo Balsa MI, 1999). Los osteoblastos maduros poseen receptores para la vitamina D, mediante los cuales la vitamina D aumenta la expresión de fosfatasa alcalina, osteocalcina y diversas citoquinas (Holick M 1995).

En diferentes líneas celulares se ha comprobado que la vitamina D inhibe la síntesis del colágeno en proporción a la dosis y paralelamente a la resorción ósea. Este efecto se observa a las 3 horas de la administración de vitamina D en el hueso central y no en el periostio (Stein GS, Lian JB, Stein J y cols, 1996). Otra proteína sintetizada por el osteoclasto por mediación del calcitriol es la osteocalcina (Stein GS y Lian JB, 1996), cuya función es poco conocida pudiendo intervenir en los efectos resorptivos de la vitamina D (Chen TL, Hauschka PV, Cabrales S y cols, 1986).

Estudios en animales y pacientes sugieren que la resorción ósea in vivo mediada por vitamina D precisa de la interacción de la PTH y a la inversa mientras que in vitro ambas hormonas pueden

actuar por separado con una buena respuesta osteoclástica (Metz MS, Baylink DJ, Haussler MR y cols, 1977). Recientemente se piensa que el calcitriol actúa más bien sobre el reclutamiento y diferenciación de células precursoras que directamente sobre el osteoclasto (Marx SL, y Bourdeau JE, 1987; Suda T, Takahashi N y Martin TJ, 1992). La PTH aumenta la respuesta osteoblástica al calcitriol favoreciendo o sensibilizando la activación de sus receptores (Van Leeuwen J, Birkenhager J, Bos M y cols, 1992; Krishnan A, Cramer S, Brinhurst F y cols, 1995).

c) Paratiroides: La vitamina D y sus metabolitos regulan la síntesis y/o la secreción de la PTH, previniendo el desarrollo de una respuesta paratiroidea extrema. La administración de dosis fisiológicas de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ en ratas, produce a las 4 horas una clara disminución del nivel de PTH circulante, bloqueando incluso la respuesta de la PTH a la hipocalcemia (Chernow BS, Baylink DJ, Werdegal JF y cols, 1985). Tras la infusión de calcitriol en la arteria paratiroidea del perro, se detecta en el efluente venoso un aumento de la secreción de PTH (probablemente por la suelta de PTH preformada), seguido de inhibición sostenida de liberación de más hormona debido a un efecto depresor sobre la síntesis de PTH. Si la infusión es sólo de $24,25(\text{OH})_2\text{D}$ la concentración de PTH en el efluente venoso, inicialmente desciende, luego aumenta para regresar finalmente al nivel basal (Canterbury J, Lerman S, Clafflin AJ y cols, 1978).

El calcitriol sólo o con el $24,25(\text{OH})_2\text{D}$ tendría un importante papel regulador en la síntesis y/o la secreción de PTH. Cuando aumenta la concentración sérica de calcitriol la liberación de PTH disminuye. Inicialmente inhibe la síntesis y la secreción de PTH suprimiendo la transcripción del gen de la hormona pre-paratiroidea (Russell J, Leitteri D y Sherwood LM, 1986) y la proliferación de las células paratiroideas (Beckerman P y Silver P, 1999), pero sin afectar a la sensibilidad de la glándula a los cambios en el Cal (Ouseph R, Leiser JD y Moe SM, 1996). Posteriormente la inhibición estable de la liberación de PTH sería un efecto indirecto del calcitriol, secundario a la restauración de la calcemia. Algunos pacientes con hiperparatiroidismo secundario y terciario pueden presentar un defecto en los receptores para la vitamina D de la paratiroides (Fukuda, N, Tanaka H, Tominaga y cols, 1993). El tratamiento con metabolitos de la vitamina D ayuda a controlar el hiperparatiroidismo debido al aumento de la absorción de calcio y su acción directa sobre la paratiroides (Delmez JA, Tindira C, Grooms P y cols, 1989).

d) Riñón: En el túbulo proximal y distal, así como en la mácula densa, existen receptores para el calcitriol (Norman AW, Roth J y Orci L, 1982). Sin duda el mecanismo más importante, es la inhibición de la $25\text{-OH } 1\alpha\text{-hidroxilasa}$ renal y la consecuente activación de la $24\text{-}25\text{ hidroxilasa}$ (Henry HL, 1992). También interviene en el transporte renal de Ca^{2+} y Pi .

El papel de la vitamina D en el manejo renal del Ca^{2+} es de importancia fisiológica cuestionable

ya que el déficit de vitamina D el riñón puede absorber hasta el 99 % del Ca^{2+} filtrado, no obstante el calcitriol aumenta la reabsorción tubular de Ca^{2+} (Kumar R, 1984).

Respecto al fósforo, en situaciones de hipofosfatemia o fosfatúria inapropiada el calcitriol disminuye la excreción renal de fosfatos y a la inversa (Bonjour JP, Preston C y Fleish H, 1977; Gerkle D, Stroder J y Rostock D, 1977). El efecto puede ser indirecto a través de la inhibición de la secreción de PTH o directo induciendo cambios en la composición lipídica de las células tubulares (Humick BRC y Hruska KA, 1985).

También disminuye la excreción renal de Na^+ y K^+ paralelamente a la del Ca^{2+} (Puschett J, Moranz J y Kurnick W, 1972), la de bicarbonato (Siegfried JD, Hess R, Kurtman NA y cols, 1975) y la estimulación del intercambio tubular $\text{Na}^+ - \text{H}^+$ (Binswanger U, Helmle P, Forgo J y cols 1993).

e) Otros: Posiblemente debido a su acción genómica, el calcitriol actúa sobre órganos y funciones no totalmente relacionadas con el metabolismo del calcio.

e.1) Musculo: La hipotonía muscular presente en los estados de déficit de vitamina D, es reversible mediante la administración de vitamina D o calcitriol y es secundaria a una miopatía con creatin fosfoquinasa normal, electromiograma miopático, pérdida de miofibrillas, infiltración grasa y fibrosis intersticial (Kumar R, 1991). Aunque no se conoce bien la base fisiopatológica, puede que esté relacionada con la reducción del flujo de Ca^{2+} en el retículo sarcoplásmico, tal como se ha comprobado en estados deficitarios de vitamina D (Curry OB, Basten JF, Francis MJ y cols, 1974), y en la uremia experimental (Heimberg KW, Matthews C y Ritz E, 1976). Este fenómeno es reversible administrando calcitriol (Matthews C, Heimberg KW, Ritz E y cols, 1977).

La vitamina D aumenta la concentración de troponina C, una proteína ligada al calcio que juega un papel importante en el acoplamiento de la excitación y aumenta la entrada del calcio en el retículo sarcoplásmico (Pointon JJ, Francis MJ, y Smith, 1979). Existen receptores para el calcitriol en la musculatura esquelética (Simpson RU, Thomas GA y Arnold AL, 1985) y en el corazón de la rata (Walters MR, Wicker DC y Riggle PC, 1986; Ronald EW y Simpson RV, 1987; O'Connel TD; Weishaar RE y Simpson RU, 1993), aunque a este nivel no se han demostrado en humanos (Binderup L, 1992).

El nivel sérico de calcitriol influye en la función cardiovascular actuando sobre el músculo cardíaco y provocando una auténtica cardiomiopatía (McGonigle RG, Fowler MB, Timmis MJ y cols, 1984; Uysal S, Kalayci AG y Baysal K, 1999) y sobre el músculo liso de los vasos, si bien en este caso sería mediante la regulación de la calcemia (Simpson RU, Thomas GA y Arnold AL, 1985).

e.2) Crecimiento, diferenciación y maduración celular:

e.2.1) Intestino: El calcitriol tiene un efecto anabólico sobre el intestino aumentando el crecimiento y el turnover del enterocito (Samsom HV y Krawiet EL, 1976).

e.2.2) Hematopoyesis: Existen datos que sugieren que el sistema endocrino de la vitamina D modula la diferenciación celular del sistema hematopoyético. El raquitismo florido por déficit de vitamina D se acompaña de anemia, médula ósea hipocelular y hematopoyesis extramedular (Yetgin S y Ozsoylu S, 1982). Estas alteraciones revierten administrando vitamina D, 25OH vitamina D o calcitriol. En las células hematopoyéticas normales y en las malignas existen receptores para el calcitriol. La exposición de células de la leucemia mieloide humana a dosis suprafisiológicas de calcitriol, induce fenómenos de diferenciación celular y antiproliferativos (Munker R, Norman A y Koeffler HP, 1986). In vitro el calcitriol promueve la diferenciación de precursores mieloides hacia macrófagos maduros (McCarthy DM, San Miguel JF, Freake HC y cols, 1983; Koeffler HP, Amatruda T, Ikekawa N y cols, 1984).

e.2.3) Inmunidad: La vitamina D y sus metabolitos actúan modulando la proliferación, diferenciación y función de las células del sistema inmune. En el déficit de vitamina D hay mayor incidencia de infecciones, sobre todo neumonías (Muhe L, Lulseged S, Mason KE y cols, 1997). Se ha demostrado un defecto en la función fagocítica de los neutrófilos (Ströder J y Kasak P, 1970) que estriba en una alteración de la motilidad (Ströder J, 1970; Llorente F, Fontan G, Jara P y cols, 1976). Las líneas celulares del sistema monocito/macrófago (promielocitos, monocitos y macrófagos) poseen receptores para el calcitriol estén o no activadas (Provedini D, Tsoukas C, Deftos L y cols, 1983), mientras que en el sistema linfode (linfocitos T y B) sólo son demostrables en estado de activación, y en determinados estadios de madurez celular (no en los timocitos corticales inmaduros y si en los timocitos medulares ya maduros) (Bhalla AK, Amento E, Clemens E y cols, 1983). En niños con déficit de vitamina D descienden los linfocitos T y se elevan los B respecto a controles sanos (Yener E, Coker C, Cura A y cols, 1995).

En el hombre y en animales con déficit de vitamina D, los monocitos y macrófagos reaccionan deficientemente frente a estímulos inflamatorios, mostrando además depresión de la fagocitosis. El defecto es corregible con la administración de calcitriol (Manolagas SC, Hustmyer y Yu KP, 1990). El calcitriol promueve la diferenciación de los monocitos en macrófagos, aunque el efecto inmunomodulador de esta función no está claro siendo tal vez sólo un paso previo en la transformación de macrófagos en osteoblastos (Manolagas SC y Deftos LJ, 1984). También favorece la fagocitosis en los macrófagos y la presentación antigénica en los monocitos. In vitro favorece la síntesis y liberación de interleukina-1 por los monocitos (Amento EP, Bhalla AK, Kurnick y cols, 1984), y estimularía la citotoxicidad de las células *natural killer* (Herman J,

Dinarelló CA, Kew MC y cols, 1985). Inhibe la proliferación de los linfocitos activados y deprime la síntesis de interleukina-2 e interferón gamma (Tsoukas CD, Provedini DM y Manolagas SC, 1984; Rigby WFC, 1988) inhibiendo el proceso de activación de los *natural killer* para ejercer la función citotóxica, sin interferir en el efecto citotóxico en sí (Merino F, Alvarez Mon M, De la Hera A y cols, 1989).

El Ca^{2+} puede tener un papel esencial en el efecto citotóxico de los *natural killer* puesto que la liberación de granulaciones líticas, parece ser un fenómeno calcio dependiente (Dennert G, 1985), y el aumento del Ca^{2+} sérico debido al calcitriol puede tener algún papel en la actividad citotóxica de los *natural killer*. El calcitriol deprime la síntesis del factor estimulante de colonias del sistema granulocito-macrófago y del interferón gamma (Reichel H, Koeffler HP, Tobler A y cols, 1987; Tobler A, Mileer CW, Norman AW y cols, 1988). Interviene en la diferenciación intratímica de los linfocitos T (Manolagas SC, 1985). En los linfocitos B inhibe la síntesis de IgG e IgM bien directamente (Iho S, Takahasi T, Kura F y cols, 1986) o a través de los linfocitos T cooperadores (Lemire JM, Adams JS y Kermani-Arab V, 1985), o de los monocitos dependiendo de la presencia o no de estos y del tipo de activación linfocitaria (Manolagas S, Hustmyer FG y Yu XP, 1989; Lemire JM, 1992). El calcitriol también estimula la respuesta inmune inespecífica del sistema monocito/macrófago potenciando la presentación antigénica (Manolagas SC, 1985), la respuesta antiinflamatoria inespecífica (Llorente F, Fontan G, Jara P y cols, 1976), y la fagocitosis neutrófila (Ströder J, y Kasak P, 1970).

El efecto final del calcitriol dependerá del balance entre el efecto estimulante y depresor, según la acumulación y disponibilidad de calcitriol en las diferentes células del sistema inmune, o de la capacidad de los linfocitos para responder a la señal hormonal. In vitro, predominan las funciones supresoras, especialmente las referentes a la inhibición de la proliferación de los linfocitos T y la producción de interleukina-2 e interferón gamma. La valoración de estos efectos in vivo es más compleja y con resultados contradictorios (Manolagas SC, Hustmyer FG y Yu XP, 1990), aunque parece que esta acción inmunomoduladora dual, es en general beneficiosa.

La administración de calcitriol en pacientes anéfricos en hemodiálisis mejora la respuesta linfoproliferativa y la producción de interleukina-2 (Tabata T, Shoji T, Kikunami K y cols, 1988). Puesto que la interleukina-2 mejora la actividad citotóxica de los *natural killer*, se piensa que en estos pacientes existe un déficit de producción de interleukina-2 debido posiblemente al déficit de calcitriol (Quesada JM, Solana R, Serrano I y cols, 1989; Quesada JM, Solana R, Martín A y cols, 1989; Quesada JM, Serrano I, Borrego I y cols, 1995). En pacientes raquíticos, el calcitriol restaura las alteraciones funcionales macrófagicas y linfocitarias (Kitajima I, Maruyama I, Matsubara H y cols, 1989), y la proliferación linfocitaria y la síntesis de interleukina-2 en

hemodializados (Tabata T, Shoji T, Kikunami K y cols, 1988). Estudios realizados en pacientes con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida y déficit concomitante de calcitriol sugieren que los bajos niveles de calcitriol pueden influir en la modulación de la respuesta inmunológica (Haug CJ, Aukrust P, Haug E y cols, 1998).

En animales inhibe la encefalomiелitis (Lemire JM y Archer DC, 1991), la tiroiditis autoinmune (Fournier C, Gepner P, Sadouk MB y cols, 1990), y prolonga la supervivencia de los alotrasplantes cutáneos (Binderup L, 1992). Mediante inhibición de la proliferación celular y supresión de la función efectora de los linfocitos activados, el calcitriol frenaría una respuesta inmune excesiva y la proliferación inadecuada de los linfocitos (Manolagas SC, 1985). En ratones, la administración de 20 ng/kg de calcitriol mejora la supervivencia en el shock endotóxico experimental regulando la formación de TXA₂ y radicales libres (Horiuchi H, Nagata Y y Komoriya K, 1991).

e.2.4) Crecimiento tumoral: Algunas líneas celulares tumorales (melanoma, carcinoma de pulmón, y otros) poseen receptores para el calcitriol. Su función según la mayoría de los estudios realizados, sería inhibir el crecimiento tumoral o la diferenciación de las células tumorales a fenotipos normales (Eisman JA, Barkla DH y Tutton PJ, 1986; Reichel H, Koeffler HP y Norman AV, 1989). Existen trabajos contradictorios (Yamakoa K, Marion SL, Gallegos A y cols, 1986) por lo que se piensa, que la acción inhibidora o estimuladora del crecimiento tumoral depende del tipo de célula. Se han utilizado análogos del calcitriol de escaso efecto hipercalcemiante como tratamiento coadyuvante en la leucemia y enfermedades autoinmunes, consiguiéndose una supervivencia más prolongada (Brown AJ, Finch JL, Lopez-Hilker S y cols, 1990). También se está investigando la posibilidad de aplicación en el cáncer de colon (Shabahang M, Buras RR, Davoodi F y cols, 1994) y de mama (Colston KW, Mackay AG, James SY y cols, 1992).

e.2.5) Piel: El crecimiento y la maduración de las células epidérmicas también puede estar influido por la vitamina D. El calcitriol oral o tópico en la psoriasis (la maduración y la proliferación de las células epidérmicas está alterada), mejora la sintomatología (Morimoto S, Onoshi T, Imanaka S y cols, 1986; Holick MF, Smith E y Pincus S, 1987), posiblemente mediante un efecto inductor sobre la diferenciación celular y la inhibición de la proliferación epitelial.

e.2.6) Otros: Estimula la secreción de insulina (Cade C, y Norman AV, 1987; Billaud BJ, Delbancut AP, Sutter BC y cols, 1993) y modula la síntesis de prolactina (Wark JD y Tashjian AH, 1983) y calcitonina (Naveh-Manly T y Silver J, 1988). La administración de suplementos de vitamina D puede reducir el riesgo de padecer diabetes melitus tipo I, posiblemente porque el calcitriol inhibe los fenómenos autoinmunes que lesionan la células β del páncreas (Hyppönen E, Läärä E, Eunanen A y cols, 2001).

II.1.2.3) CALCITONINA

La calcitonina descubierta por Copp y colaboradores (Copp DH, Cameron EC, Cheney B y cols, 1962), se segrega en las células parafooliculares del tiroides (células C), aunque también existen en intestino, pulmón y vejiga (Hirsch PF, Voelkel EF y Munson PL, 1964). Embriológicamente derivan de la última bolsa faríngea, y se localizan en los folículos tiroideos aislados o en pequeños acúmulos (Pearse AGE y Calvalheira AF, 1967). Poseen abundantes mitocondrias, gran cantidad de gránulos de secreción y son muy ricos en enzimas, principalmente glicerosfato dehidrogenasa que está en íntima relación con la secreción.

La calcitonina es un monómero de 32 aminoácidos, con un puente disulfuro entre las cistinas de las posiciones 1 y 7 y un PM de 3.500 daltons (Potts JJ, Niall HD, Keitmann H y cols, 1968, Potts JT Jr, 1992), que deriva mediante proteólisis de un precursor de 136 aminoácidos, la procalcitonina (Jacobs JW, Goodman RH, Chin VW y cols, 1981). Este precursor no tiene ningún efecto sobre el metabolismo del calcio pero su elevación se asocia la presencia de infección bacteriana (Assicot M, Gendrel D, Carsin H y cols, 1993; Gendrel D, Raymond J, Assicot M y cols, 1997). En el proceso se generan además de la hormona, dos péptidos adicionales la katalcalcina y un fragmento N-terminal cuyo papel fisiológico se desconoce (Enguix A, Corsino R, Concha A y cols, 2001). El gen de la calcitonina humana está localizado en el brazo corto del cromosoma 11 (Hoppener JV, Steenbergh PH, Zandberg J y cols, 1985).

II.1.2.3.a) Secreción:

In vitro la secreción de calcitonina es estimulada por la elevación del Ca^{2+} sérico e inhibida por la hipocalcemia (Pathemore JC y Deftos LJ, 1978). Otros cationes divalentes como el Mg^{2+} , aumentan su secreción in vitro, pero no hay evidencia de que ejerza algún tipo de regulación fisiológica de la secreción de calcitonina (Austin LA y Heath H, 1981). El cultivo de células con ionóforos del calcio y bloqueantes de los canales del calcio demuestra que el ritmo de secreción está regulado por el nivel de Ca^{2+} intracelular de las células "C" del tiroides (Cooper CW, Bororowsky SA, Farrel PE y cols, 1986). Las células "C" del tiroides poseen receptores para el calcio (Garret JE, Tamir H, Kifor O y cols, 1995; Pearce SH y Brown EM, 1996) y el calcitriol. La secreción de calcitonina es deficiente en los estados de depleción de vitamina D, y puede ser normalizada mediante la administración de calcitriol (Quesada JM, Mateo A, Jans I y cols, 1994). Los agonistas β (salbutamol, isoproterenol) y otros activadores de la adenilciclase (teofilina, glucagón, TSH, PGE_1 , serotonina), estimulan la secreción de calcitonina, mientras que la dopamina y los α adrenérgicos inhiben la secreción, efecto que desaparece en el bloqueo α con

fentolamina (Metz SA, Deftos LJ, Baylink DJ y cols, 1978; Heat H III, 1980). El bloqueo β también inhibe la secreción mediada por agentes β adrenérgicos y activadores de la adenil ciclasa. Las hormonas gastrointestinales gastrina, pancroezimina y colecistoquinina, estimulan la secreción de calcitonina (Cooper CW, Schwesinger WH Mahgoub AM y cols, 1971; Care AD, 1992), siendo la más potente la gastrina. La secreción de gastrina es desencadenada por estimulación vagal y β adrenérgica (Peters NM, Walsh JH, Ferrari J y cols, 1982), sin embargo en el hombre, la secreción de gastrina postprandial no aumenta el nivel sérico de calcitonina (Owyang C, Heath H III, Sizemore GW y cols, 1978).

II.1.2.3.b) Nivel sérico:

En el plasma se encuentran múltiples formas de calcitonina, incluyendo moléculas de elevado peso molecular que pueden representar agregados o productos formados por uniones cruzadas por lo que se su determinación ha sido problemática. Técnicas recientes de radioinmunoensayo han permitido discriminar las formas maduras de los péptidos pprecusores. Se consideran como normales valores entre 0.5-2.8 pg/ml (Müller B, Becker K, Kränzlin M y cols, 2000).

II.1.2.3.c) Metabolismo:

La vida media de la calcitonina es de 10 minutos con un aclaramiento de 8.4 ± 1.1 ml/kg/minuto (Huwylar R, Born W, Ohnhaus EE y cols, 1979). Ya que apenas aparece calcitonina en la orina, el riñón es el encargado de la filtración, reabsorción y degradación de la calcitonina (Ardailou R, 1975), por lo que en los pacientes con insuficiencia renal los niveles séricos se elevan..

II.1.2.3.d) Acción sobre los organos diana:

Existen receptores para la calcitonina en diversos tejidos, especialmente en hueso y riñón. El receptor posee siete dominios transmembrana y presenta una estructura similar a los de la secretina y la PTH. La acción hormonal requiere la activación y participación de proteínas G que ponen en marcha dos tipos de señales intracelulares. Una estimula la adenilcicasa y la síntesis de AMPc y la otra la actividad de la fosfolipasa C con producción de fosfatoinositol y movilización del calcio iónico intracelular (Wimalawansa SJ, 1996).

La calcitonina se liga a los receptores de la membrana del órgano efector (riñón y hueso principalmente) y estimula la producción y acumulación de AMPc (Marxs J, Woodard CJ, Aubarch GD y cols, 1972; Heerche JN, Marcus R, Aubarch GD y cols, 1974; Nicholson GS, Livesei SA, Moseley JM y cols, 1986).

Hueso: Es el principal órgano efector. La calcitonina inhibe la actividad y el número de

osteoclastos y especialmente las actividades enzimáticas estimuladas por la acción de la PTH (Ziegler R, Deutsche U y Raue F, 1984), siendo la única hormona calciotrópica que tiene receptores en los osteoclastos (Eriksen EF, Colvard DS, Berg NJ y cols, 1988). In vitro e in vivo la calcitonina inhibe la resorción ósea (Reynolds JJ, 1968; Chambers TJ, McSheehy PM, Thompson BM y cols, 1985). En el tejido esponjoso del conejo a los 15 minutos de la administración de calcitonina desaparece el 70 % de los osteoclastos y a la hora aumenta la cantidad de osteoblastos que se transforman finalmente en osteocitos (Bordier PH, 1974). El aumento de la calcitonina mitocondrial, reduce la cantidad de Ca^{2+} libre citosólico y secundariamente el flujo de Ca^{2+} fuera de la célula (Rasmussen H, Bordier P, Kuroka WK y cols, 1974).

Riñón: Aumenta la excreción tubular de Ca^{2+} , Pi (Ardaillou R, 1975; Friedman PA y Gesek FA, 1995), Na^+ , K^+ y Mg^{2+} (Quamme GA, 1980). Es posible que la calcitonina produzca cierta estimulación de la formación renal de calcitriol mediante la regulación de la expresión del mRNA 25-OH 1α -hidroxilasa vía protein kinasa (Yoshida N, Yoshida T, Nakamura A y cols, 1999).

Intestino: La gastrina, colecistoquinina, pancreozimina y el Ca^{2+} de la luz intestinal estimulan la secreción de calcitonina disminuyendo la absorción postprandial de Ca^{2+} . Sin embargo a dosis farmacológicas aumenta la absorción intestinal de Ca^{2+} en pacientes con osteoporosis y osteogénesis imperfecta (Lang R, Boisseau C y Alvioli RC, 1973; Doepfner WE y Briner U, 1981). A dosis suprafisiológicas disminuye la secreción de gastrina y ClH^- (Becker HD, Reeder DD, Scurry MT y cols, 1974) y estimula la secreción de Na^+ , Cl^- y K^+ en el intestino delgado (Gray TT, Brannan P, Juan D y cols, 1976).

II.1.2.3.e) Eectos biológicos:

Parece que su efecto principal sería proteger al organismo de aumentos bruscos de la calcemia, aunque esta alteración está perfectamente regulada por la PTH. También parece que tiene algún papel en el mantenimiento a largo plazo de la masa esquelética disminuyendo la proliferación y la actividad de los osteoclastos (Chambers TJ y Moore A, 1983). En la especie humana aún no se ha definido bien la función de la calcitonina, y posiblemente sea un resto en la escala filogenética. Ni en la tiroidectomía total (anulación de la secreción), ni en el carcinoma medular de tiroides (hipersecreción de calcitonina) (Sherwood LM, 1989), ni la administración a alta dosis y a largo plazo produce alteraciones en la homeostasis del Ca^{2+} (Wimalawansa SJ, 1993). Otra acción independiente de su efecto sobre la reabsorción ósea, es su actividad analgésica mediada por mecanismos centrales (opioide y serotoninérgica) (Martin MI, Alfaro MJ, Goicochea C y cols, 1995).

II.1.3) METABOLISMO DEL CALCIO EN EL PACIENTE CRÍTICO

II.1.3.1) EL CALCIO CITOSÓLICO COMO MEDIADOR DE LESIÓN CELULAR

En la isquemia experimental, la endotoxemia y el shock, existen alteraciones en la homeostasis intracelular del Ca^{2+} , que conducen a un aumento sostenido del Ca^{2+} libre intracelular (Cheung JY, Bonventre JV, Malis CD y cols, 1986). El aumento del Ca^{2+} intracelular, produce daño estructural en la mitocondria y en los miofilamentos del músculo estriado de los mamíferos (Publicover SJ, Duncan CJ y Smith JL, 1978), y la incubación de hepatocitos en soluciones exentas de Ca^{2+} , protege contra la muerte celular por hipoxia o hepatotoxinas (Schanne FA, Kane AB, Young E y cols, 1979). Todo parece indicar que la sobrecarga intracelular de Ca^{2+} produce graves alteraciones metabólicas y es un posible mediador de lesión celular.

II.1.3.1.a) Mecanismos de lesión celular calcio dependientes: El aumento del Ca^{2+} citosólico activaría fosfolipasas calcio dependientes, que destruyen la membrana celular y generan, ácidos grasos libres tóxicos y lipofosfolípidos (Chien KR, Abrams J y Serroni A, 1978). Durante la reperusión, la entrada de oxígeno, produce radicales libres cuyo efecto deletéreo es potenciado por el calcio. El aumento del Ca^{2+} citosólico también activa lipasas, proteasas y nucleasas que destruyen importantes enzimas celulares (adenilato ciclasa y $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ adenosin trifosfatasa), ácidos nucleicos y estructuras de la membrana celular. Estos enzimas estimulan también la formación de radicales superóxidos, prostaglandinas y otros productos tóxicos para la célula (interleukinas, factor de necrosis tumoral y lisofosfatidilcolina) (Zaloga GP, Washburn D, Black KW y cols, 1993). Además el Ca^{2+} , tiende a acumularse en la mitocondria especialmente durante la reperusión.

La captación mitocondrial del exceso de Ca^{2+} , consume mucha energía y disminuye la producción de ATP. Además la sobrecarga de Ca^{2+} inhibe enzimas del ciclo de Krebs, y desacopla la fosforilización oxidativa (McCormack JC y Denton RM, 1984). Como consecuencia, la capacidad mitocondrial para acumular el exceso de Ca^{2+} citosólico disminuye y el aumento del Ca^{2+} intracelular produce vasoconstricción, agravando la isquemia celular. Todo esto produce como resultado final la exacerbación de la insuficiencia metabólica y hemodinámica tisular que culmina en la muerte celular y el fracaso del órgano.

Los estudios experimentales, apoyan que los efectos deletéreos debidos al aumento del calcio intracelular, aparecen ya en el periodo isquémico, y progresan durante la reperusión. En el cultivo de células cardíacas, la rotura de la membrana del miocito y la liberación de enzimas miocitarios, es evidente antes de la reperusión, y el tratamiento preventivo antes de la isquemia

con agentes farmacológicos estabilizadores (p.e. lavadores de radicales libres), previene el daño celular pero no es efectivo si se administran durante la reperusión (Ganote CE y Humphrey SM, 1985). Durante la hipoxia y la reoxigenación del cultivo de células cardíacas, el calcio libre intracelular aumenta en magnitud proporcional al tiempo de hipoxia, y durante la reperusión el Ca^{2+} citosólico puede retomar a la normalidad, con restauración de la integridad funcional celular, siempre que el periodo de isquemia no sea muy largo (Murphy JC, Marsh JD y Smith TW, 1987; Kihara Y, Grossman W y Morgan JP, 1989), lo que demuestra que los procesos lesivos desencadenados por el Ca^{2+} deben ser activados antes de que el daño celular sea irreversible. En el corazón de rata, la inhibición del recambio $\text{Na}^+ - \text{Ca}^{2+}$ mediante tratamiento con amiloride, disminuye la acumulación de Na^+ y Ca^{2+} tanto en la isquemia como en la reperusión. El pretratamiento con amiloride puede mejorar la recuperación de la contractibilidad en la reperusión (Tani M y Neely JR, 1989), indicando que la supresión del aumento intracelular de Ca^{2+} puede prevenir el daño celular isquémico.

Todos estos estudios permiten afirmar que la sobrecarga de Ca^{2+} citosólico, es un mediador precoz de lesión celular durante la isquemia y la reperusión, y no una consecuencia final de la lesión celular ya establecida.

II.1.3.1.b) Mecanismos de elevación del Ca^{2+} citosólico: La sobrecarga intracelular de Ca^{2+} , puede explicarse por mayor entrada en la célula debida a alteraciones en los mecanismos reguladores (variaciones en el potencial de membrana o disfunción de los canales del Ca^{2+}), o por la disminución de la captación del Ca^{2+} citosólico por las organelas intracelulares.

En cuanto al aumento en la entrada de Ca^{2+} en la célula, tres son los posibles mecanismos:

Cambios en el potencial de membrana: La isquemia provoca graves alteraciones metabólicas que conducen a la depleción de fosfatos de alta energía, y pérdida del mantenimiento del gradiente iónico celular. Como consecuencia, aumenta la entrada de Na^+ en la célula y la extracción del exceso se hace a expensas de intercambio con Ca^{2+} extracelular, con lo que aumenta el Ca^{2+} libre intracelular. También el Na^+ intracelular aumenta a consecuencia del mayor intercambio entre Na^+ extracelular e H^+ intracelular, debido a la anaerobiosis y la disminución de la actividad de la bomba $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ATPasa (Regan TJ, Broisman L, Haider B y cols, 1980). El exceso de Ca^{2+} no puede ser extraído, porque la depleción de fosfatos de alta energía condiciona una disminución del rendimiento de las bombas extractoras de Ca^{2+} (Marban E, Koretsune Y, Coretti M y cols, 1989; Zaloga GP y Washburn D, 1988).

Aumento del flujo de calcio: El pretratamiento con antagonistas de los canales lentos del Ca^{2+}

(verapamil) protege de la sobrecarga intracelular de Ca^{2+} , pero no si se administra durante la reperusión (Murphy JG, Marsh JD y Smith TW, 1987; Watts JA, Koch CD y LaNoue KF, 1980). Esto soporta la evidencia de que los canales lentos del Ca^{2+} , también están implicados en la entrada de Ca^{2+} durante la isquemia, pero no en la reperusión, posiblemente porque después de la isquemia su función ya está alterada.

Disrupción de la membrana celular: No parece que inicialmente el aumento del Ca^{2+} intracelular, sea debido a rotura de la membrana celular. En el corazón de rata perfundido, la concentración del Ca^{2+} citosólico, se multiplica por cinco a los 15 minutos de isquemia, antes de que se rompa la membrana celular, detectándose simultáneamente una disminución del ATP celular (Steembergen C, Murphy E, Levy L y cols, 1987). Otros estudios experimentales, apoyan la idea de que las alteraciones estructurales de la membrana celular, contribuyen poco a aumentar el ingreso de Ca^{2+} en la célula (Murphy JG, Marsh JD y Smith TW, 1987; Crake T y Poole-Wilson PA, 1980).

Respecto a la disminución de la captación de Ca^{2+} por las organelas intracelulares, en la isquemia se produce una depleción de fosfatos de alta energía, que disminuye el rendimiento funcional de las organelas intracelulares captadoras de Ca^{2+} .

La activación del complemento y la generación de citokinas, genera producción y activación de lipoperoxidasas que lesionan la mitocondria y el retículo endoplásmico, con lo que el exceso de Ca^{2+} no puede ser sustraído del citosol por la mitocondria (Krause S y Hess ML, 1984).

II.1.3.1.c) El calcio intracelular en la isquemia y el shock endotóxico: Actualmente se piensa que el Ca^{2+} es un mediador más de la lesión celular en la sepsis y el shock. En la sepsis, el síndrome de disfunción multiorgánica (SDMO) está asociado con elevación del Ca^{2+} intracelular de modo que se piensa que este aumento puede participar muy activamente en la génesis del SDMO (Zaloga GP y Washburn D, 1988). La administración de endotoxinas a animales, muestra un aumento del Ca^{2+} intracelular libre en los hepatocitos (Sayeed MM y Maitra SR, 1987) y en los adipocitos (Spitzer JA y Deaunic IV, 1990).

En humanos infectados por retrovirus (Wright KA y Olsen RG, 1989), y por virus de Epstein-Barr (Dugas B, Delfraissy JF, Calenda A y cols, 1988) se ha demostrado aumento del Ca^{2+} linfocitario. Las endotoxinas alteran el flujo de Ca^{2+} en las organelas de las células cardíacas, tejido vascular, hígado y músculo esquelético (Zaloga GP, Malcom D, 1993).

Un estudio en humanos con sepsis, mostró una concentración de Ca^{2+} libre intracelular linfocitario, significativamente más alta que en los linfocitos de pacientes sometidos a cirugía cardiovascular, y con traumatismo craneoencefálico. La incubación de estos linfocitos con

endotoxina y factor de necrosis tumoral, no aumentó el Ca^{2+} intracelular, pero si que lo hizo cuando se incubaron con lisofosfatidilcolina, un lípido endógeno de la membrana celular. El aumento fue significativo y dosis dependiente. Este efecto fue antagonizado con la adición de Mg^{2+} (Zaloga GP, Washburn D, Black KW y cols, 1993). La interleukina-1 aumenta la concentración de Ca^{2+} libre intracelular en el fibroblasto de ratón (Bouchelouche PN, Reimert C y Bendzen K, 1988).

Existen datos que apoyan la evidencia de que la administración de Ca^{2+} puede ser perjudicial en el shock endotóxico experimental (Malcom DS, Holaday JW, Chernow B y cols, 1988) y en la clínica (Zaloga GP, Sager A, Prielipp R y cols, 1990).

Los antagonistas del Ca^{2+} evitarían la sobrecarga celular de Ca^{2+} , pudiendo jugar algún papel en el tratamiento o la prevención de daño celular isquémico. Existen varios tipos de antagonistas del Ca^{2+} : Los quelantes que producirían disminución del Ca^{2+} plasmático disminuyendo su disponibilidad para ser trasladado a la célula. Los bloqueantes de los canales del Ca^{2+} (verapamil o nifedipino) que impiden la entrada bloqueando canales específicos y los antagonistas intracelulares del Ca^{2+} que impiden la liberación de Ca^{2+} del retículo sarcoplásmico (dantroleno) o inhiben la acción intracelular del Ca^{2+} (antagonistas de la calmodulina).

A nivel experimental, parece que el pretratamiento con bloqueantes de los canales del Ca^{2+} (nifedipino y verapamil), previene la sobrecarga intracelular de Ca^{2+} y el daño celular (Henry PD, Schuchleib R, Barda LJ y cols, 1978; Watts JA, Koch CD y LaNoue EF, 1980; Bosson S, Kuenzig M, Schwartz SI y cols, 1986).

En modelos experimentales de corazón isquémico y reperfundido, el verapamil y la nifedipino, mejoran la contractibilidad miocárdica, preservan la producción de ATP y la actividad metabólica celular, mejoran la perfusión, reducen el área de infarto, previenen la acumulación de Ca^{2+} intracelular y mejoran la supervivencia (Hess ML, Mahany TM y Greenfield LJ, 1983). Por el contrario la elevación del Ca^{2+} durante la isquemia, exacerba el daño miocárdico (Nayler WG, Poole-Wilson PA y Williams A, 1979).

En humanos con infarto de miocardio, los antagonistas del Ca^{2+} mejoran la oferta miocárdica de oxígeno aumentando el flujo coronario, disminuyendo la demanda miocárdica de oxígeno, la frecuencia cardíaca, y las resistencias periféricas (Stone PH, Ontman EM, Muller JE y cols, 1980; Anonymous, 1986).

En animales en los que se produce embolización cerebral, los calcioantagonistas mejoran la oxigenación cerebral, reducen el vasoespasma y mejoran la supervivencia (White BC, Winegar DC, Wilson RF y cols, 1983; Wiernsperper N, Gypax P y Hoffman A, 1984). El verapamil preserva al riñón del daño isquémico (Burke TJ, Arnold PE, Gordon JA y cols, 1984).

En el shock séptico se desconoce cual es el mecanismo por el cual las endotoxinas aumentan el Ca^{2+} libre intracelular. La depresión de la entrada de Ca^{2+} a la mitocondria (Soulsby ME, Bennet CL y Hess ML, 1980) o al retículo endoplásmico (Soulsby ME, Bruni FD, Looney TJ y cols, 1978) pudiera ser la causa. El pretratamiento con verapamil mejora la función cardiovascular y la supervivencia en animales a los que se administran endotoxinas (Bosson, Kuenzig M y Swartz SI, 1985; Lee HC y Lum BKB, 1986). En el shock hemorrágico, se ha demostrado que a nivel miocárdico aparece sobrecarga intracelular de Ca^{2+} , disminución de la entrada de Ca^{2+} en el retículo endoplásmico y desacoplamiento de la hidrólisis del ATP (Hess ML y Greenfield LJ, 1983). En perros en los que se provoca un shock hemorrágico, el pretratamiento con verapamil mejora la tensión arterial media, el flujo coronario y el índice cardíaco, disminuyendo la frecuencia cardíaca y las resistencias periféricas (Hackel DB, Mikat EM y Whalen G, 1981; Hess ML, Warner MF, Smith JM y cols, 1983). En clínica no hay aun estudios que hayan valorado la utilidad de los antagonistas de los canales del Ca^{2+} en el shock. Por el momento la administración de Ca^{2+} en pacientes con desordenes isquémicos o shock debe ser proscrita, reservándola sólo para cuando haya hipocalcemia grave. Durante y después de la corrección hay que medir periódicamente los niveles de Ca^{2+} sérico, para evitar una sobrecarga de Ca^{2+} que puede aumentar el daño isquémico tisular.

II.1.3.2) EL CALCIO COMO AGENTE INOTRÓPICO

El músculo estriado posee un amplio retículo endoplásmico que suministra el Ca^{2+} necesario para iniciar la contracción. Si embargo en el miocardio y el músculo liso vascular, el retículo endoplásmico es pequeño, dependiendo ambos del Ca^{2+} extracelular para el inicio de la contracción. En modelos experimentales (DeFeo TT, Morgan KG, 1985; Bohm M, Diet F, Feiler G y cols, 1988), la elevación del Ca^{2+} intracelular por encima de niveles fisiológicos utilizando ionóforos, o in vivo aumentando la concentración del Ca^{2+} extracelular (Henrich WL, Hunt JM y Nixon JV, 1984), puede mejorar la contractibilidad cardíaca y el tono del músculo liso vascular. "In vivo" la respuesta hemodinámica a la administración de Ca^{2+} , depende de la interacción entre frecuencia cardíaca, precarga, contracción miocárdica, relajación diastólica y postcarga. La contracción miocárdica requiere una concentración de Ca^{2+} extracelular suficiente, para que pase al citoplasma durante la despolarización, y active la suelta de grandes cantidades de Ca^{2+} , por el retículo endoplásmico. En la relajación diastólica, se consume gran cantidad de energía, ya que se necesita un ingreso activo de Ca^{2+} en el retículo endoplásmico y una extrusión activa de Ca^{2+} de la célula, para restablecer la concentración del Ca^{2+} citosólico. Al contrario que en la

sístole, la elevación del Ca^{2+} extracelular, no tiene ningún efecto sobre la relajación diastólica, y si lo hay puede ser adverso, ocurriendo lo mismo con la postcarga (Zaloga GP, Prielipp RC, Butterworth JF y cols, 1993). Se desconoce por tanto el nivel óptimo "in vivo" necesario para mantener un buen rendimiento miocárdico.

En la mayoría de los estudios con animales normocalcémicos, la administración de bolos intravenosos de Ca^{2+} no aumenta el gasto cardíaco o lo hace muy transitoriamente, y apenas afecta a la frecuencia cardíaca. La tensión arterial aumenta, y se mantiene significativamente en la mayoría de los estudios disponibles (Stanley TH, Amaral JI, Lin WS y cols, 1976; Zaloga GP, 1992) excepto en dos (Sialer S, McKenna DH, Corliss RJ y cols, 1967; Zawada ET, Johonson M, McLung D y cols, 1987). En un estudio realizado en perros normales a los que se administró Ca^{2+} intravenoso en bolo, continuando con una perfusión continua a 5 mg/kg/minuto, se produjo aumento transitorio del gasto cardíaco, con posterior depresión. Cuando el experimento se repitió con perros sépticos, en los que se indujo hipocalcemia (no mediada por sepsis), normo e hipercalcemia no hubo cambios en el gasto, ni en la frecuencia cardíaca (Steinhorn DM, Sweeney MF y Layman LK, 1990). En el animal con hipocalcemia severa ($\text{Ca} < 0.6 \text{ mol/l}$), la administración de Ca^{2+} en bolus, produce un aumento consistente del gasto cardíaco y la tensión arterial (Drop LJ y Scheidegger D, 1980; Drop LJ, Geffin GA, O'Keefe DD y cols, 1981; Bristow MR, Schwartz HD, Binetti G y cols, 1977).

En humanos la respuesta a la administración de bolus de Ca^{2+} es variable. En la mitad de los estudios el gasto cardíaco aumenta, pero en el 50% de los casos el aumento es transitorio, volviendo al valor basal en menos de 5 minutos (Carlton GC, Howland WS, Kuhn RC y cols, 1980; Shapira W, Whithe RD, Shaff HB y cols, 1982; Porter DL, Ledgerwood AM, Lucas CE y cols, 1983). En la otra mitad, el gasto cardíaco permanece invariable en el 75% (Eriksen C, Sorensen B, Brahe NE y cols, 1983; Zaloga GP, Strickland RA, Butterworth JF y cols, 1990; Butterworth JF, Strickland RA, Mark LJ y cols, 1990) y en el resto disminuye (Gallagher JC, Geller EA, Moore RA y cols, 1984; Porter DL, Ledgerwood AM, Lucas CE y cols 1983). La tensión arterial en cambio aumenta significativa y duraderamente en la mayoría, mientras que la frecuencia cardíaca apenas se altera (Eriksen C, Sorensen B, Brahe NE y cols, 1983; Carlton GC, Howland WS, Kahn RC y cols, 1980), o no varía (Gallagher JD, Geller EA, Moore RA y cols, 1984; Porter DL, Ledgerwood AM, Lucas CE y cols, 1983). En un estudio efectuado en recién nacidos pretérmino de muy bajo peso, con hipocalcemia moderada y asintomática, la infusión de Ca^{2+} no afectó a la tensión arterial ni a la contractibilidad cardíaca medida mediante ecografía (Venkatamaran PS, Wilson DA, Sheldon RE y cols, 1985).

Las catecolaminas favorecen la entrada de Ca^{2+} en la célula, mejorando la contractibilidad

miocárdica y del músculo liso vascular. En teoría la adición de Ca^{2+} mejoraría su acción, sin embargo la administración de Ca^{2+} junto con epinefrina en situación de normocalcemia, inhibe el efecto vasopresor en animales (Zaloga GP, Willey SC, Malcom DS y cols, 1988) y la acción inotrópica en humanos (Zaloga GP, Strickland RA, Butterworth JF y cols, 1990). Un estudio en pacientes adultos, normocalcémicos y normotensos, mostró que la infusión de fenilefrina y calcio asociadas, no aumentaron la respuesta hipertensiva en mayor grado que cuando se administraron por separado (Butterworth JF, Strickland RA, Mark L y cols, 1990). En el postoperatorio cardiovascular la administración de calcio disminuye el efecto inotrópico de la dobutamina (Butterworth JF, Zaloga GP, Prielipp RC y cols, 1992), sin embargo en pacientes sépticos la administración simultánea de dobutamina y calcio ofrece una respuesta hemodinámica mejor que si se administran separadamente (Zaloga GP, Roberts P, Black K y cols, 1992). El mecanismo inhibitor del Ca^{2+} en estos casos, consiste posiblemente en que la elevación del Ca^{2+} citosólico, interfiere el acoplamiento de la adenil ciclase a los receptores β -adrenérgicos, e impide la generación de AMPc (Prielipp RC, Hill T, Washburn D y cols, 1989; Prielipp RG, Ward LAT y Zaloga GP, 1989). Sin embargo no aumenta ni disminuye el efecto inotrópico de la amrinona (inhibidor de la fosfodiesterasa) (Butterworth JF, Zaloga GP, Prielipp RC y cols, 1992), ni de la fenilefrina (α -agonista) (Butterworth JF, Strickland RA, Mark LJ y cols, 1990).

En conclusión los efectos hemodinámicos del Ca^{2+} dependen fundamentalmente de los niveles de Ca^{2+} endógeno en el momento del tratamiento. Si el paciente está hipocalcémico la administración de Ca^{2+} aumenta el gasto cardíaco y el tono vascular hasta que se llega a la normocalcemia. Cuando se rebasa este nivel, el gasto cardíaco no aumenta e incluso puede disminuir, pues aunque mejore la contractibilidad miocárdica, la postcarga también aumenta (Carlson GC, Howland WS, Kahn RC y cols, 1980; Drop LJ, Geffin GA, O'Keefe DD y cols, 1978). En principio la infusión de Ca^{2+} en pacientes hipocalcémicos produce un aumento de la función ventricular, el gasto cardíaco y la perfusión tisular, sin embargo en los sujetos normocalcémicos acaba produciendo un incremento de las resistencias vasculares sistémicas, y caída del gasto cardíaco, disminuyendo la perfusión tisular. La administración incontrolada de Ca^{2+} puede por tanto, empeorar situaciones en las que existen trastornos de la perfusión tisular como el shock, la isquemia miocárdica o de otros tejidos y la parada cardíaca.

La mayoría de los estudios en animales (especialmente cuando hay hipocalcemia importante) y en humanos, muestran que la administración de Ca^{2+} eleva la tensión arterial y el gasto cardíaco, si bien en el caso del gasto, el aumento suele ser transitorio, y la frecuencia cardíaca apenas se modifica. La administración incontrolada de Ca^{2+} puede interferir la acción de

fármacos inotrópicos β estimulantes. En el paciente con hipocalcemia severa, la corrección del trastorno, mejora la contractibilidad miocárdica (Lang RM, Fellner SM, Neumann A y cols, 1988; Henrich WL, Hunt JM y Nixon JV, 1989), el tono vascular (Salsbury DJ y Brown DR, 1982; Marquez J, Martin D, Virji MA y cols, 1986; Maynard JC, Cruz J, Kleerekoper M y cols, 1986; Desai T, Carlson RW, Till-Bahazorian M y cols, 1988) y el rendimiento de los inotrópicos de acción β (Alegre M y Vincent JL, 1990). Tras la corrección del calcio iónico, se recuperan el tono vascular y la contractibilidad miocárdica (Maynard JC, Cruz C, Kleerekoper M y cols, 1986; Erdman E y Reuschel-Janetschek E, 1991). La administración de Ca^{2+} mejora el inotropismo en pacientes con cardiopatías crónicas avanzadas, en los que existe un bajo rendimiento de los receptores β , debido a la estimulación simpática prolongada (Ginsburg R, Esserman LJ y Bristow MR, 1983).

II.1.3.3) LA HIPOCALCEMIA EN EL PACIENTE CRÍTICO

II.1.3.3.a) Concepto: Se habla de hipocalcemia cuando la concentración de CaT sérico es menor de 8.5 mg/dl ($N = 8.8 - 10.4$ mg/dl), o el Cal es inferior a 1.16 mmol/l o 4.7 mg/dl ($N = 1.15 - 1.37$ mmol/l; 4.7 - 5.5 mg/dl) (Moore E, 1970; Zivin J, Gooley T, Zager R y cols, 2001). Cuando se trabaja con determinaciones de CaT, hay que considerar los factores que pueden producir alteraciones en la distribución de las fracciones del Ca^{2+} plasmático, falseando la interpretación del valor obtenido. Esta situación se da especialmente en el paciente crítico. Los factores que más influyen en la distribución del Ca^{2+} sérico, están relacionados con la capacidad de fijación por las proteínas séricas y son los siguientes:

Hipo e hiperproteinemia: El aumento o la disminución de las proteínas séricas (generalmente albúmina), comporta una variación en el CaT de igual signo (0.8 mg de Ca^{2+} /gr de albúmina). Los pacientes con hipoalbuminemia pueden mostrar un CaT disminuido con normocalcemia respecto al Cal y a la inversa, un CaT normal en la hipoalbuminemia puede ser indicativo de hipocalcemia a expensas del Cal (Lepage R, Lyergarye G, Racicot C y cols, 1999). La elevación de las proteínas séricas (infusiones de albúmina, éstasis venoso por aplicación prolongada de torniquetes en la venopunción, mieloma, etc), puede mostrar valores elevados de CaT, enmascarando disminuciones del Cal (Zaloga GP, Chernow B, Cook D y cols 1985).

Equilibrio ácido-base: La unión del Cal a las proteínas séricas depende del pH sanguíneo. La alcalosis la aumenta, disminuyendo la concentración sérica del Cal, y en la acidosis ocurre lo

contrario. El movimiento de Cal es de 0.05 mM por cada 0.1 U de variación del pH (Bushinsky D y Monk RD, 1998). La hiperventilación terapéutica o la administración de bicarbonato, pueden producir hipocalcemia que afecta al Cal, sin que se refleje en el CaT. Un estudio en recién nacidos sometidos a hiperventilación por hipertensión pulmonar persistente, mostró un descenso en el Cal de 0.42 mg/dl, por cada 0.1 unidad de aumento en el pH (Watchko J, Bifano E y Bergstrom WA, 1989). Las alteraciones agudas del pH afectan al Cal pero no al CaT, aunque si persisten se ponen en marcha los mecanismos reguladores y también variará el CaT.

Nivel sérico de ácidos grasos libres: Los ácidos grasos libres circulan ligados a la albúmina, y potencian la unión del Ca^{2+} a las proteínas séricas (Aguanno JJ y Ladenson JH, 1982). El nivel de ácidos grasos libres, aumenta en los pacientes críticos debido a la elevación de las hormonas de estrés (epinefrina, glucagón, HGH y corticotropina), y con la administración de heparina, lípidos intravenosos y catecolaminas. El nivel sérico normal de ácidos grasos libres se sitúa en 250 mmol/l mientras que en el paciente crítico (pancreatitis aguda, cetacidosis diabética y sepsis), puede elevarse hasta 3000 mmol/l, produciendo hipocalcemia a expensas del Cal sin afectar al CaT (Zaloga GP, Willey SC y Chernow B, 1987). Estas situaciones afectan sólo al Cal en circunstancias extremas. Cuando existe hipocalcemia debida a otras causas, si que adquieren importancia pues aumentan la hipocalcemia preexistente.

El valor del CaT puede ser corregido según la cifra de proteínas plasmáticas mediante fórmulas (Parfitt AM, 1974). Existen cálculos teóricos que incorporan al cálculo el pH, proporcionando valores "corregidos" de CaT y Cal (Mc Lean y Hasting B, 1935). No obstante la afinidad de la albúmina para fijar el Ca^{2+} , varía en cada situación clínica y en cada individuo, especialmente en el paciente crítico, en el que la capacidad de fijación de la albúmina fluctúa del 35 al 60% debido a variaciones en el pH, concentración de ácidos grasos libres y osmolaridad (Eastell R y Heat H III, 1992; Zaloga GP, Willey SC y Chernow B, 1986). Además la cuantía de Ca^{2+} ligado a complejos puede variar, con lo que las fórmulas no pueden reproducir el valor del Cal (Brown D, Boen J y Bernstein A, 1972; Sorrel M y Rosen J, 1975; Ladenson J, Lewis J y Boid J, 1978; Zaloga GP, Chernow B, Cook D y cols, 1985; Broner C, Stidham G, Westernkirchner D y cols, 1990; Gautier B, Trachtman H, DiCarmine F y cols, 1990). Dado que la forma ionizada o libre es la fracción biológicamente activa y sensible a la regulación hormonal, el diagnóstico de hipocalcemia debe referirse al Cal. La medición debe ser directa mediante un electrodo selectivo, ya que los normogramas que calculan el Cal a través del CaT, no garantizan con exactitud el valor del Cal, especialmente en el paciente crítico en el que inciden muchas variables.

II.1.3.3.b) Incidencia: Cuando se utiliza el CaT y el Cal calculado, entre el 70 y el 90 % de los pacientes críticos adultos muestran valores en el rango de hipocalcemia (Zaloga GP, Chernow B, Cook D y cols, 1985; Desai TK, Carlson RW y Geheb MA, 1988), mientras que con la medición directa del Cal la incidencia de hipocalcemia disminuye según diferentes estudios hasta el 10 % (Zaloga GP y Chernow B, 1988), 36 % (Desai TK, Carlson RW y Geheb MA, 1987 -a-) o 50 % (Zaloga GP y Chernow, 1987-a-; Desai TK, Carlson R, Thill-Bahazorian M y cols, 1988). Un estudio reciente registra hasta un 88 % (Zivin JR, Gooley T, Zager RA y cols, 2000).

En pacientes pediátricos con patología crítica la incidencia de hipocalcemia es del 25 al 49 % cuando se utiliza el CaT, descendiendo al 18 % cuando se utiliza el Cal (Cardenas-Rivero N, Chernow B, Stoiko MA y cols, 1989; Ruiz Magro P, Aparicio Lopez C, Lopez-Herce J y cols, 1999). Otros grupos han encontrado incidencias similares, entre el 14 % (Gauthier B, Trachtman H, DiCarmine F y cols, 1990) y el 17 % (Broner CW, Stidham GL, Westenkirchner DF, 1990; Ilves P, Kiisk T, Soopold T y cols, 2000).

II.1.3.3.c) Etiopatogenia: La hipocalcemia aparece cuando el Ca^{2+} no puede ser movilizado, desde el esqueleto hacia el espacio vascular, con la velocidad necesaria para restaurar el nivel sérico. La etiología de la hipocalcemia en el paciente crítico, ha sido investigada en grupos de pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos, con patología poco homogénea, y cuyo denominador común es la enfermedad con grave riesgo vital de etiología muy diversa. Los estudios muestran que la patogenia de la hipocalcemia, es por lo general multifactorial y dependiente de la enfermedad subyacente (médica o quirúrgica, malnutrición o enfermedad renal). Muy frecuentemente está implicada la integridad funcional del eje PTH-Vitamina D, y a menudo se asocian factores extrahormonales (con frecuencia iatrogénicos) que afectan a la distribución del Ca^{2+} sérico (iones quelantes y fármacos). Salvo alteraciones graves y concretas del sistema PTH-Vitamina D, se trata de pacientes con fallos leves en la regulación hormonal, que no afectan al mantenimiento de la calcemia en condiciones de normalidad, siendo sólo en situaciones críticas, cuando el sistema no es capaz de mantener la homeostasis cálcica. Para explicar la etiología de la hipocalcemia del paciente crítico, se han descrito los siguientes mecanismos:

II.1.3.3.c.i) Quelación o precipitación: Los quelantes forman complejos y precipitan con el Ca^{2+} . Si la formación de precipitados es masiva o más rápida que la acción compensatoria del eje PTH-Vitamina D, aparece hipocalcemia.

a) Citrato: Se emplea como preservante y anticoagulante sanguíneo, y en determinadas circunstancias puede producir disminuciones apreciables del Cal (Díaz J, Acosta F, Parrilla P y

cols, 1995). El citrato se metaboliza mediante enzimas tisulares termosensibles, eliminándose por hígado y riñón, por lo que el Cal se normaliza a los 15 - 20 minutos de finalizada la transfusión (Dellinger JK, Nahrwolp ML, Gibbs PS y cols, 1976). Un adulto sano puede metabolizar el citrato incluido en la administración de 20 U/hora de sangre, sin aparecer hipocalcemia (Rutledge R, Sheldon GF y Collins ML, 1988). Cuando el metabolismo del citrato está alterado (shock, acidosis, hipotermia, insuficiencia hepática o renal, etc) o la velocidad de infusión es muy rápida (más de 30 ml/kg/hora) (Kahn RC, Jascott D, Carlton GC y cols, 1979), puede aparecer hipocalcemia grave, especialmente si existen alteraciones concomitantes en la regulación hormonal. El citrato también puede quelar el Mg^{2+} produciendo hipomagnesemia que si es importante, agrava la hipocalcemia. Los medios de contraste intravenosos contienen citrato y edetato pudiendo quelar el Ca^{2+} (Berger R, Gomez LS, Mallette LE, 1982).

b) Hiperfosfatemia: Aunque el Cal desciende 0.019 mM por cada 1 mM de aumento en el Pi sérico (Adler AJ, Ferran N y Berlyne GM, 1985), el auténtico mecanismo de hipocalcemia se debe a quelación, produciéndose cuando el Pi, es superior a 10 mg/dl (Le Grimelec, Roinel N y Morel F, 1974). Además la hiperfosfatemia produce inhibición de la resorción ósea (Kaye M, 1995), y disminución de la actividad de la $1-\alpha$ hidroxilasa, afectando a la síntesis renal de calcitriol (Chernow B, Rayney TG, Georges LP y cols, 1981). La hiperfosfatemia puede ser secundaria insuficiencia renal, administración excesiva de fosfato intravenoso (Chernow B, Rayney TG, Georges LP y cols, 1981), o en enemas (Gomez Rivas B, Labay Matías M, Martínez Reynes J, 1981; Pérez Jurado LA, Gonzalez Verlag A, Garcia Cuartero B y cols, 1991). También aparece hiperfosfatemia en el síndrome de lisis tumoral (Madero López L, Muñoz Villa A, Gallego Cobos N y cols, 1985), y en la rabdomiolisis, aunque en este caso intervienen más factores (pérdida tisular de Ca^{2+} , resistencia periférica a la PTH y disminución de la síntesis de calcitriol) (LLac F, Felsenfeld A y Haussler MR, 1981; Zaloga GP y Chernow B, 1987-b-).

c) Lactato: En experimentación animal (Nawab ZM, Daugirdas JT, Leehey DJ y cols, 1984), y en la práctica clínica (Toffaletti J y Abrams B, 1989), se ha demostrado que el lactato forma complejos con el Ca^{2+} , y puede ser un factor responsable de descenso del Cal en situaciones de acidosis láctica. En nueve pacientes con acidosis láctica y niveles de lactato superiores a 6 mmol/l (normal < 2.0 mmol/l), se encontró correlación entre el descenso del Cal y el nivel sérico de lactato (Cooper D, Walley K, Dodek P y cols, 1992; Mohedin M, James AK y Sibillini A, 1993).

d) Pancreatitis aguda: Una pequeña parte de la hipocalcemia puede ser debida a quelación.

e) Fármacos: El etilén glicol se metaboliza en oxalato y actúa como quelante (Turk J, Morell L y Alvioli L, 1986). La heparina que se añade a las jeringas de muestras puede quelar el Ca^{2+} y simular hipocalcemia iónica (Zaloga GP, Chernow B, 1986). El sulfato de Na^+ y el EDTA son

potentes quelantes que se emplean en el tratamiento de la hipercalcemia y pueden producir hipocalcemia (Heckman BA y Walsh JH, 1967).

II.1.3.3.c2) Aumento de la fijación proteica: Tras la administración de grandes cantidades de albúmina en la reanimación cardiovascular, en la alcalosis respiratoria o metabólica, después de la corrección rápida de acidosis metabólica, y en las situaciones en que hay altos niveles de ácidos grasos libres, la fijación del Ca^{2+} a las proteínas séricas puede ser rápida y masiva, dando lugar al descenso del CaI (Zaloga GP y Chernow B, 1986). En la embolia grasa, la hipocalcemia es secundaria a la quelación del Ca^{2+} por la grasa, y el aumento de la unión a proteínas séricas por la suelta de ácidos grasos libres.

II.1.3.3.c3) Insuficiencia paratiroidea: La hormona paratiroidea es el regulador inmediato ante las disminuciones del calcio extracelular. Variaciones de tan sólo 0.03 mmol/l desencadenan su liberación.

1) Deficiencias en la secreción de PTH:

a) Hipoparatiroidismo primario: Congénito por hipoplasia o aplasia glandular (S. de Di George; S. de Zellweger; S. de Kearns-Sayre), hipoparatiroidismo familiar (autosómico dominante o ligado al sexo), síndrome autoinmune poliglandular tipo I, hipoparatiroidismo asociada a anomalías renales (Bilius RW, Murty G, Parkinson DB y cols. 1992) y a defectos específicos de los genes de la PTH debidos a mutaciones (Parkinson DB, Thakker RV, 1992). Son extraordinariamente raros.

b) Hipoparatiroidismo secundario:

b.1) Afectación glandular: En la cirugía de cuello puede producirse ablación accidental de la glándula, isquemia perioperatoria, o suelta intraoperatoria de calcitonina (Benabe JE y Martínez-Maldonado, 1987). La hipocalcemia aparece durante los dos primeros días del postoperatorio, y a no ser que se haya producido un daño permanente, es una situación transitoria que se resuelve hacia el quinto día, al disminuir el edema y establecerse la revascularización. Más rara es la afectación glandular secundaria a tratamiento con radioyodo, infiltración por metástasis tumoral, amiloidosis, enfermedad de Wilson, depósitos férricos (hemocromatosis), o infarto (Hammes M, DeMory A, y Sprague SM, 1994).

b.2) Hipo e hipermagnesemia: En la hipomagnesemia severa (< 1.2 mg/dl) (Chernow B,

Smith J, Rayney TG y cols, 1982), al igual que la hipermagnesiemia (antiácidos e insuficiencia renal), existe depresión de la secreción de PTH y resistencia periférica en los órganos diana (Leitch E y Biro G, 1992). La hipomagnesiemia moderada por el contrario, estimula la secreción de PTH. La hipomagnesiemia aparece en la pancreatitis, en la cetoacidosis diabética, en la malabsorción intestinal (Tohme JF y Bilezikian JP, 1993) y en los niños con quemaduras graves bloqueando la respuesta renal a la PTH e inhibiendo su secreción (Klein GL, Nicolai M, Langman CB y cols, 1997). Una causa frecuente de hipomagnesiemia en el paciente crítico es la terapia con aminoglicósidos, manifestándose hacia el cuarto día de tratamiento (Zaloga GP, Chernow B, Pock A y cols, 1984). También pueden producir hipomagnesiemia por pérdida renal los diuréticos osmóticos y de asa. La hipocalcemia no responde a la administración de Ca^{2+} , si no se corrige antes el déficit de Mg^{2+} .

b.3) Alcalosis respiratoria crónica: Puede producir hipocalcemia secundaria a disminución de la secreción y por resistencia renal a la hormona (Krapf, R Jaeger P, Hulter HN y cols, 1992).

b.4) Mutaciones en los receptores calcio – sensibles: Es una enfermedad autosómica dominante que produce hipocalcemia con niveles inapropiadamente normales de PTH. La glándula no responde a los niveles de calcio que habitualmente inducen la secreción (Pearce SH, Williamsom C, Kifor O y cols, 1996).

b.5) Hipocalcemia neonatal: En el neonato existe hipocalcemia que se considera "fisiológica" hasta 8 mg/dl, en el término y hasta 7 mg/dl en el pretérmino (Loughead JL, Mimouni F y Tsang RC, 1988). Puede haber hipocalcemia precoz (1º - 3º día de vida) debido a inmadurez paratiroidea, o por hiperparatiroidismo materno fisiológico (que produce supresión paratiroidea en el neonato) (Lynch RE, 1990). Algunos estudios han demostrado que la PTH puede estar normal o incluso aumentada (Mallet E, Basuyan JP, Brenelle P y cols, 1978), y que existen niveles de calcitonina elevados, sobre todo en situaciones en las que ha habido hipoxia (Venkatamaran PS, Tsang RS, Chen I y cols, 1987). La aparición de hipocalcemia, está también condicionada con factores agravantes tales como prematuridad, diabetes méltus materna (Tsang RC, Kleinman LI Sutherland JM y cols, 1972) y sufrimiento fetal. La hipocalcemia tardía aparece hacia el séptimo día de vida, y suele ser secundaria a hiperfosforemia (por exceso en la fórmula láctea) (Oppe TE y Redstone D, 1968), o a hipomagnesiemia. El hiperparatiroidismo materno, y la ingesta excesiva materna de Ca^{2+} o vitamina D en el embarazo, pueden producir hipoparatiroidismo neonatal e hipocalcemia (Gertner JM, 1990).

b.6) Sepsis, shock endotóxico, pancreatitis y quemados: Es posible que en estas entidades la insuficiencia paratiroidea, este en relación con lesión glandular secundaria a un SDMO (Zaloga GP, 1991) o con la aparición de mediadores que depriman la secreción de PTH (Zaloga

GP, 1992). En un estudio realizado en 26 niños previamente sanos con patología crítica diversa asociada a hipocalcemia, se encontraron niveles bajos de hormona paratiroidea en siete pacientes (27%) (Cárdenas-Rivero N, Chernow B, Stoiko MA y cols, 1989). En un trabajo realizado en 15 pacientes adultos críticos con sepsis, se describe que en un 40% de los hipocalcémicos, la PTH era inapropiadamente baja para el estado de hipocalcemia, indicando una falta de acoplamiento entre el nivel sérico de calcio y la secreción de PTH (Lind L, Carlstedt F, Rastadt J y cols, 2000). En niños con quemaduras graves la hipomagnesiemia puede producir hipocalcemia disminuyendo la secreción de PTH y bloqueando la respuesta periférica a nivel renal (Klein GL, Nicolai M, Langman CB y cols, 1997). Dado que esos autores han encontrado correlación inversa entre las concentraciones de citokinas (interleukina-6 y $\text{TNF-}\alpha$) y Ca^{2+} , PTH y calcitriol, se postula que puedan inhibir la secreción de PTH (Zaloga GP, 2000). Igualmente el aumento del Ca^{2+} intracelular en la sepsis (Zaloga GP, Washburn D, Black KW y cols, 1993; Song SK, Karl IE, Ackerman JJH y cols, 1993) y quizás también el Mg^{2+} pueden inhibir la secreción de PTH a pesar existir hipocalcemia (Zaloga GP, 2000).

b.7) Fármacos: La cimetidina puede causar hipocalcemia por depresión de la secreción de PTH (Jacob AL, Lainer DJ, Canterbury J y cols, 1980), aunque este efecto no está totalmente demostrado (Sherwood J, Reinhard D y García M 1979).

2) Deficiencias en la acción periférica de la PTH

a) Hipomagnesiemia severa: La hipomagnesiemia grave ($< 1 \text{ mg/dl}$) suprime la secreción de PTH y además produce resistencia esquelética y renal a la PTH y al calcitriol (Leicht E y Biro G, 1992; Klein GL, Nicolai M, Langman CB y cols, 1997). La resistencia no revierte hasta varios días después de la corrección del Mg^{2+} (Tohome JF y Bilezikian JP, 1993).

b) Enfermedad ósea avanzada: En la osteoporosis severa y otras enfermedades metabólicas del hueso, existe resistencia periférica a la PTH.

c) Hipotiroidismo: En el déficit de hormona tiroidea existe inhibición de la resorción ósea que se compensa con una mayor producción de PTH y $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. En el paciente crítico, esta compensación puede ser insuficiente, apareciendo hipocalcemia.

d) Drogas: El difosfonato (Jacobs TP, Siris ES, Bilezikian JP y cols, 1981), los estrógenos, y la protamina (Ragosta E, Bergstrom W y Brandt B, 1993), disminuyen la resorción ósea. El fenobarbital y la fenitoína reducen la absorción intestinal de Ca^{2+} , y disminuyen la resorción ósea mediada por la PTH (Benabe JE y Martínez-Maldonado M, 1987). También se ha sugerido que la activación de los enzimas microsomales hepáticos puede inducir un mayor metabolismo del 25OH vitamina D hacia compuestos menos activos (Jubiz W, Haussler MR, McCain TA y cols, 1977). La fenitoína, produce hipocalcemia en el 20% de los casos, pero son necesarias seis

semanas de terapia (Desai TK, Carlson RW y Geheb MA, 1987 -b-). El cisplatino (Lad TE, Mishoulam HM, Shervin DH y cols, 1987), la mitramicina y el nitrato de galio, también producen resistencia periférica a la PTH (Zaloga GP, 1991).

e) Fallo renal crónico: Existe resistencia renal y ósea a la PTH, en la que interviene también el déficit de producción de calcitriol (Metz M, Baylink D, Haussler M y cols, 1977; Spiegel AM y Marx SJ, 1983).

f) Sepsis: La resistencia periférica a la PTH es posiblemente secundaria al daño celular producido por SDMO. (Desai TK, Carlson y Geheb MA, 1987 -b-; Zaloga GP, Malcom D y Holladay J, 1987). Cárdenas-Rivero y colaboradores encontraron en un grupo de 26 niños con patología crítica diversa (muchos de ellos con sepsis), asociada a hipocalcemia, niveles elevados de PTH en nueve (35 %) atribuyendo en estos casos la hipocalcemia a una deficiente acción periférica de hormona. (Cárdenas-Rivero N, Chernow B, Stoiko MA y cols, 1989).

g) Pseudohipoparatiroidismo: Tipos I (Albright) y II. Son extraordinariamente raros.

II.1.3.3.c3) Insuficiencia del sistema de la vitamina D: La vitamina D a través del calcitriol, interviene en la regulación de la calcemia a largo plazo, aunque en la regulación inmediata optimiza la respuesta renal y ósea a la PTH. Alrededor del 20 % de los pacientes críticos manifiestan alteraciones en el sistema de la vitamina D (Zaloga GP y Chernow B, 1988). Estos pacientes mantienen una calcemia normal mientras están sanos, pero son incapaces de movilizar el Ca^{2+} en cantidad suficiente en la enfermedad grave.

a) Disminución de la síntesis de calcitriol: Incluyen tanto las causas derivadas de un aporte insuficiente de vitamina D, como las correspondientes a las alteraciones en su hidroxilación hepática o renal.

a1) Alteraciones en el status nutricional respecto a la vitamina D:

1) Bajo aporte de vitamina D: Muchos pacientes con patología crítica son pacientes crónicos, con altas estancias en cuidados intensivos, en general malnutridos, y sin apenas exposición a la luz solar. Habitualmente muestran niveles séricos bajos de 25OH vitamina D en el rango de la depleción de la vitamina D.

2) Malabsorción de vitamina D: En algunos casos aunque el aporte dietético es correcto, se requiere una secreción pancreática y biliar normal, junto con una mucosa intestinal intacta. En estos casos, el déficit de vitamina D es secundario a patología malabsorbtiva médica o quirúrgica (Zaloga GP, Chernow B, Hodge J y cols, 1984).

3) Pérdidas: En el síndrome nefrótico con proteinuria muy intensa, se arrastra gran cantidad de

vitamina D, generándose un estado carencial (Spiegel AM y Marx SJ, 1983).

a₂) Alteraciones en la biotransformación de la vitamina D:

1) Hepatopatías: Los defectos en la hidroxilación hepática de la vitamina D en el caso de hepatopatías, no suelen producir hipocalcemia "per se" salvo en las muy avanzadas, aunque la hipocalcemia puede ser también debida, a déficit nutricional de vitamina D secundario a malabsorción intestinal por fallo en la secreción biliar.

La administración prolongada de fenobarbital y fenitoína disminuyen la producción de 25OH vitamina D y aceleran la inactivación hepática de vitamina D (Lluch Fernandez M, Peña Grifán M, Perez Cano y cols, 1991; Peña Grifán MJ, Lluch Frenandez I, Montoya Garcia MJ y cols, 1991; Alderman C y Hill C, 1994).

2) Insuficiencia renal: Los pacientes con fracaso renal grave tienen una baja actividad de 25-OH 1 α hidroxilasa, y por consiguiente una baja producción de 1,25(OH) $_2$ D. Existe una correlación significativa entre el nivel sérico de calcitriol y ClCr inferiores a 30 ml/min/1.73m 2 , alcanzando niveles inferiores a 10 pg/ml cuando el aclaramiento es inferior a 15 ml/min/1.73m 2 (Chesney RW, Hamstra AJ, Mazess RB y cols, 1982). Aunque en situaciones normales esta alteración no produce hipocalcemia, en el paciente crítico supone una menor capacidad de movilización de Ca $^{2+}$ (Metz MS, Baylink DJ, Haussler MR y cols, 1977). En la insuficiencia renal, también hay que considerar la hiperfosfatemia como mecanismo de hipocalcemia.

3) Déficit congénito de enzimas transformadores: El déficit de 1- α hidroxilasa produce el raquitismo vitamina D dependiente tipo I (muy raro). Recientemente se ha descrito un forma congénita que afecta a la hidroxilación hepática (Casella SJ, Reiner BJ, Chen TC y cols, 1996).

4) Sepsis, shock endotóxico, pancreatitis y quemados: En parte la etiología de la hipocalcemia puede deberse a un SDMO que incluye al riñón. No obstante, se sospecha que algún mediador pueda interferir la hidroxilación renal de la vitamina D (Zaloga GP, 1991).

b) Deficiente acción periférica del calcitriol: Las causas son similares a las que producen resistencia periférica a la PTH: Enfermedad osea avanzada, hipomagnesemia (Medalle R, Waterhouse C y Han JJ, 1976), hipotiroidismo, sepsis y shock endotóxico y fármacos (cisplatino, mitramicina, nitrato de galio y fenitoína) (Bringhurst FR, Demay MB y Kronenberg HM, 1998). El raquitismo vitamina D dependiente tipo II es muy raro.

II.1.3.3.c4) Hipercalcitoninemia: A pesar de que el aumento prolongado de la calcitonina sérica (carcinoma medular de tiroides), no se relaciona con hipocalcemia ni otros trastornos de la homeostasis calcio-fósforo (Sherwood LM, 1989), se ha comunicado hipocalcemia acompañada de hipercalcitoninemia en la insuficiencia renal aguda (Ardailou R, Beaufils M, Nivez MP y cols, 1975), posiblemente secundario a una disminución de la depuración renal de

calcitonina (Kokot F, Kuska J, Sledzinsky Z y cols, 1980) y también en la hepatitis fulminante (Darnis F, Knab A, Opolon P y cols, 1978).

En un trabajo referido a 15 pacientes pediátricos con hipocalcemia leve (1.11 ± 0.015 mmol/l), y patología crítica diversa, se encontraron niveles elevados de calcitonina y PTH que descendieron espontáneamente en 48 horas al restablecerse la calcemia (Sanchez GJ, Venkatamaran PS, Pryor RW y cols, 1989). En un grupo de cinco pacientes pediátricos en estado crítico, en los que se estudió la etiología de la hipocalcemia, se encontró hipercalcitoninemia, niveles elevados compensatorios de PTH, y niveles normales de 25OH vitamina D y $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ (Gauthier B, Trachtman H, DiCarmino F, 1990).

En cinco pacientes adultos politraumatizados con hipocalcemia moderada, se detectó hipercalcitoninemia sin alteraciones en los niveles de vitamina D y sorprendentemente niveles normales de PTH (Koch S, WU A, Gaspar D y cols, 1992) y en otro trabajo algo más reciente, este mismo autor vuelve a encontrar los mismos hallazgos junto con hipercalcemia en una serie de 11 pacientes politraumatizados (Koch SM, Mehlhorn U, Baggstrom E y cols, 1996). Se desconoce el mecanismo de elevación de la calcitonina en estos pacientes. Los niveles de gastrina fueron estudiados en el trabajo de Gauthier B y cols, siendo normales y ninguno de los pacientes tenía insuficiencia renal.

En un grupo de pacientes críticos, muchos de ellos con sepsis, se encontraron altos niveles de calcitonina, pero pueden corresponder en su mayor parte a formas de elevado peso molecular (ya que la técnica empleada detecta fragmentos moleculares tanto grandes como pequeños). Estos fragmentos no producen hipocalcemia, al contrario que las formas monoméricas, pudiendo tratarse de la molécula precursora procalcitonina (Lind L, Bucht E y Ljunghall S, 1995). Este mismo autor en un trabajo reciente realizado en pacientes con sepsis e hipocalcemia, utilizando una técnica más discriminativa, encontró sólo un discreto aumento de CT y sin relación con la presencia de hipocalcemia (Lind L, Carlstedt F, Rastadt J y cols, 2000).

II.1.3.3.c) Miscelánea: Consiste en una serie de patologías en las que se ven involucrados varios mecanismos patogénicos.

a) Síndrome de disfunción multiorgánica: La etiología de la hipocalcemia en el SDMO es multifactorial, debido al fracaso metabólico de los diferentes órganos, entre ellos los encargados de la homeostasis cálcica. Debido a que el Ca^{2+} participa en múltiples funciones fisiológicas, especialmente en el sostenimiento de la función cardiovascular, en el SDMO existe un gran consumo de Ca^{2+} extracelular, que ha de pasar al espacio intracelular para su utilización, y

quizás pueda iniciar la hipocalcemia (Zaloga GP y Washburn D, 1988). En el SDMO existe cierto grado de hipoparatiroidismo, y posiblemente un factor circulante que deprime la actividad glandular (Zaloga GP, 1992). El daño renal conduce a una deficiente producción de calcitriol órganos diana a las hormonas calcitrópicas (hueso y riñón), está alterada debido al fracaso metabólico, y puede existir resistencia periférica a la PTH y el calcitriol (Zaloga GP y Chernow B, 1987-a; Desai TK, Carlson RW y Geheb MA, 1987-b-).

b) Shock hipovolémico: En animales (Barry GD, 1971; Trunkey D, Holcroft J y Carpentier MA, 1976) y humanos (Harrigan G, Lucas CE y Ledgerwood AM, 1983) con shock hipovolémico puede aparecer hipocalcemia. La etiología está poco estudiada. Posiblemente se deba al uso de sangre citratada y grandes cantidades de albúmina durante la reanimación cardiocirculatoria (Harrigan G, Lucas CE y Ledgerwood AM, 1983). La respuesta paratiroidea parece apropiada, descartándose insuficiencia de este órgano, pero no se han estudiado los metabolitos de la vitamina D (Lucas CE, Seennish JC, Ledgerwood AM y cols, 1984).

c) Pancreatitis severa: La hipocalcemia es un hallazgo frecuente y de mal pronóstico (Jacobs ML, Dagget WM, Civetta JM y cols, 1977) La saponificación de calcio en el área pancreática se ha demostrado en animales (Dettelbach MA, Deftos LJ y Stewart AF, 1990), pero no explica por sí sola la hipocalcemia. Tampoco se debe a la elevación de los ácidos grasos libres en plasma (Rattner DW, Napolitano LM, Corsetti J y cols, 1990). La PTH puede estar elevada, normal (Zaloga GP y Chernow B, 1988) o disminuida (McMahon JS, Woodhead JS y Hayvard RD, 1978), no habiéndose demostrado resistencia periférica absoluta a la PTH, aunque pudiera ser parcial (Robertson GM, Moore EW, Switz DM y cols, 1976). Tampoco se ha podido demostrar que este en relación con un aumento de la producción de calcitonina, secundario a una mayor secreción de gastrina o glucagón (Robertson GM, Moore EW, Switz DM y cols, 1976; Weir GC, Lesser PB, Drop JL y cols, 1975). En la hipocalcemia secundaria a pancreatitis, existen dos grupos de pacientes. La mayor parte presentan niveles normales o bajos de PTH (hipoparatiroidismo relativo), y una pequeña parte muestra niveles altos y apropiados. En este grupo pudiera tener lugar una resistencia periférica a la PTH o a la vitamina D (Benabe JE y Martínez-Maldonado M, 1987). La hipomagnesemia o el fracaso renal pueden contribuir a la hipocalcemia.

d) Quemados: Se desconoce la patogénesis. Probablemente es multifactorial y de la misma etiología que en la endotoxemia (Szyfelbein SK, Drop LJ y Martin JA, 1981). En niños con quemaduras graves se ha encontrado hipomagnesemia que puede bloquear la respuesta renal a la PTH e inhibir su secreción (Klein GL, Nicolai M, Langman CB y cols, 1997).

e) Pérdidas excesivas: En la depuración extrarenal con hemodiálisis, diálisis peritoneal y hemofiltración, puede perderse gran cantidad de Ca^{2+} (Maynard JC, Cruz C, Kleerekoper M y

cols 1986, Zaloga GP y Chernow B, 1986). La aparición de hipocalcemia depende de la concentración de Ca^{2+} en el dializado y del grado de insuficiencia renal (capacidad de hidroxilación renal del 25OH vitamina D).

f) Síndrome del "hueso hambriento": Aparece después de la paratiroidectomía o tireoidectomía, en pacientes con hiperfuncionalismo glandular. Tras la resección predomina, el efecto de formación ósea que excede al aporte mineral apareciendo "hipocalcemia de recalcificación" y tetania. Se acompaña de hipofosfatemia e hipomagnesemia (Brasier AR y Nussbaun SR, 1988). Este síndrome aparece también en las metástasis osteoblásticas del carcinoma de pulmón, mama y próstata (Benabe JE y Martínez Maldonado M, 1987).

II.1.3.3.d) Clínica:

La hipocalcemia moderada ($\text{Ca} > 0.8 \text{ mmol/l}$ o 3 mg/dl) rara vez produce síntomas. La hipocalcemia inferior a 0.8 mmol/l o 3 mg/dl es siempre sintomática (Sorrel M y Rosen JF, 1975; Kost CJ, 1993), y presenta una amplia expresión clínica, sobre todo en forma de excitabilidad neuromuscular si bien en el paciente crítico, las alteraciones cardiovasculares son las más frecuentes, y pueden aparecer sin coexistir con signos de excitabilidad neuromuscular.

Manifestaciones cardiovasculares: Fundamentalmente consisten en insuficiencia cardiocirculatoria, expresándose como hipotensión (Drop JL y Laver MB, 1975; Drop LJ, 1985; Meliones JN, Moler FW, Custer JR y cols, 1991), insuficiencia cardíaca congestiva en adultos (Connor TB; Rosen BL, Bleaustein MP y cols, 1982), niños (Avery PG, Arnold IR, Hubner PJ y cols, 1993; Brunvand L, Haga P, Tangsrud SE y cols, 1995) y recién nacidos (Troughton O y Singh SP, 1972; Tsang TC, Donovan EF y Steichen JJ, 1976; Venkatamaran PS, Wilson DA, Sheldon RE y cols, 1985; Memmi I, Brauner R, Sidi D y cols, 1993), disminución de la contractibilidad miocárdica (Lang RM, Fellner SM, Neumann y cols, 1988), bradicardia, arritmias (fibrilación ventricular), incapacidad para responder a fármacos que actúan a través de mecanismos mediados por el Ca^{2+} (catecolaminas, digoxina y glucagón) (Chopra D, Janson P y Sawin CT, 1972; Zaloga GP, Prielipp RC, Butterworth JF y cols, 1993) y dependencia de inotrópicos para mantener una hemodinámica normal (Desai TK, Carlson RW, Thill-Bahazorian M y cols, 1988; Alegre M y Vincent JL, 1990). La corrección de la hipocalcemia mejora el rendimiento cardiovascular (Vincent JL, Bredas P, Jankowski S y cols, 1995). Debe sospecharse hipocalcemia, en pacientes que no responden adecuadamente a la expansión volémica, y/o a los agentes presores. Los fármacos que disminuyen la entrada celular de Ca^{2+} (β bloqueantes

y antagonistas de los canales del Ca^{2+}), exacerbaban los efectos de la hipocalcemia, y pueden producir insuficiencia cardíaca.

Alteraciones electrocardiográficas: No son diagnósticas, puesto que pueden no aparecer aunque haya hipocalcemia, y a la inversa (Zaloga GP y Chernow B, 1988). Consisten en bradicardia, prolongación del intervalo Q-T a expensas del S-T, e inversión de la onda T (Rumancik W, Denlinger JG, Nahrwold ML y cols, 1978; Giacoia GP y Wagner HR, 1978; Moller J y Tegmemeyer FK, 1986; Samper Villagrasa M, Ventura Faci M y Pérez González J, 2002).

Excitabilidad neuromuscular: La manifestación más precoz consiste en parestesias de la porción distal de las extremidades. Conforme la hipocalcemia se agrava, aparece hiperreflexia, irritabilidad, espasmos musculares (en forma de espasmos carpo-pedales) y contracción tónica de las extremidades (tetania) (Rimaniol JM, Authier FJ y Chariot P, 1994), que también puede afectar a la vía aérea en forma de laringoespasma (Halterman JS y Smith SA, 1998), broncoespasmo e incluso apnea. En grados extremos aparecen convulsiones generalizadas. Los clásicos signos de Trousseau y Chvostek, no son específicos ya que están presentes en el 25 y 4 % respectivamente de la población sana (Benabe JE y Martínez-Maldonado M, 1987). Además el signo de Trousseau puede ser negativo en el 30 % de los sujetos con hipocalcemia, y los anticonvulsivos, los sedantes y los bloqueantes musculares, eliminan los signos de excitabilidad neuronal (Zaloga GP y Chernow B, 1988).

Influencias sobre la gravedad y el pronóstico: En una serie de pacientes críticos adultos con y sin hipocalcemia, se encontró asociación significativa, respecto a la aparición de fracaso renal (7.4 % vs 0 %), sepsis (15 % vs 0 %), días de estancia en cuidados intensivos y mortalidad (13 % vs 1.3 %) (Chernow B, Zaloga GP, McFadden E y cols, 1982). En niños críticamente enfermos, la mortalidad fue cuatro veces más alta en los pacientes con hipocalcemia (Broner CA, Stidham GL, Westenkirchner DF y cols, 1990). En un grupo de pacientes pediátricos con patología crítica diversa e hipocalcemia, la mortalidad fue del 31% y sólo del 2.5% en los pacientes normocalcémicos. La hipocalcemia también estuvo asociada con mayor gravedad, y mayor dependencia de inotrópicos (Cárdenas-Rivero N, Chernow B, Stoiko MA y cols, 1989).

II.1.3.3.e) Diagnóstico: El diagnóstico de la hipocalcemia debe basarse en la determinación del Cal. A menudo un CaT elevado puede ser indicativo de hipocalcemia iónica, mientras que un CaT normal indica aunque no siempre un Cal también normal (Zaloga GP, Chernow B, Cook D y cols, 1985). La muestra debe extraerse y mantenerse en anaerobiosis para ser procesada

de inmediato. Esto evita la alcalinización por pérdida de CO_2 (el Cal de la muestra disminuiría por aumento de la fijación proteica), y el atrapamiento de Ca^{2+} por los eritrocitos de la muestra (que también disminuiría el Cal). No debe añadirse heparina a la jeringa pues produce quelación de Ca^{2+} y falsa hipocalcemia. Muchos aparatos corrigen el resultado a pH 7.4, para compensar las pérdidas de CO_2 que ocurren entre la extracción y la determinación. Si el paciente está acidótico, no van a dar un valor real sino algo más bajo ya que la alcalosis favorece la fijación proteica y disminuye el Cal. En los casos en que el paciente está en acidosis será mejor evaluar el Cal, sin la corrección a pH 7.4. Para el diagnóstico etiológico deben medirse el Pi y el Mg^{2+} sérico, reservando muestras para PTH y metabolitos de la vitamina D, para su posterior estudio si fuera necesario (Bourke E y Delaney V, 1993). La PTH debe determinarse preferentemente en la forma intacta, ya que la molécula media o el fragmento carboxiterminal aumentan sin haber hiperparatiroidismo, cuando hay insuficiencia renal. El estado de repleción de vitamina D se valora mediante la determinación del 25OH vitamina D y la actividad funcional, con la determinación del metabolito activo $1,25(\text{OH})_2\text{D}$.

II.1.3.3.f) Tratamiento: El tratamiento definitivo de la hipocalcemia, se instaura una vez conocida su etiología, pero previamente hay que tratar la deficiencia aguda.

II.1.3.3.f1) Hipocalcemia leve o asintomática (Cal > 3 mg/dl o 0.8 mmol/l): La hipocalcemia leve apenas afecta al rendimiento cardiovascular, de modo que estos pacientes mantienen una función cardíaca normal (Venkatamaran PS, Wilson DA, Sheldon RE y cols, 1985), y responden adecuadamente a los inotrópicos (Royster L, Butterworth JF, Prielipp RC y cols, 1992). En un estudio realizado en ratas en las que se provocó shock endotóxico, mediante la administración de endotoxina de E. Coli, la mortalidad aumentó al 17 % cuando el Cal sérico se elevó un 25 %, llegando hasta el 60 % cuando el Cal sérico se elevó al 100 %. Cuando se indujo hipocalcemia moderada (3.6 ± 0.08 mg/dl) mediante quelación con EDTA, la mortalidad bajó al 0 % sin disminución significativa de la tensión arterial media (Malcom DS, Zaloga GP y Holaday JW, 1989). Dado que en los pacientes normo o hipercalcémicos, la administración de Ca^{2+} puede atenuar el efecto inotrópico de los fármacos beta adrenérgicos (Butterworth JF, Zaloga GP, Prielipp RC y cols, 1992), y que en el SDMO la sobrecarga de Ca^{2+} puede tener efectos deletéreos sobre el metabolismo celular, potenciando la lesión isquémica celular (Zaloga GP y Washburn D, 1988; Chernow B, 1990), el tratamiento de la hipocalcemia leve o moderada debe ser en principio conservador, y no requiere aporte cálcico, especialmente en la sepsis y en estados de bajo flujo.

II.1.3.3.f₁) Hipocalcemia grave o sintomática (Cal < 3 mg/dl o 0.8 mm/l): Esta situación requiere tratamiento urgente, ya que además de favorecer un mal rendimiento hemodinámico, puede producir síntomas cardiocirculatorios graves, y arritmias con compromiso vital cuando desciende a menos de 2-2.5 mg/dl (0.5 - 0.6 mmol/L) (Kost CJ, 1993).

Inicialmente se administran 2.5-5 mg/kg (máximo 100 - 200 mg) de Ca^{2+} elemental en forma de Cl_2Ca al 10 % (1 ml = 27.2 mg de Ca^{2+} = 1.36 mEq), en vez de gluconato de Ca^{2+} por su mejor biodisponibilidad en los estados de bajo flujo (Broner CW, Stidham GL, Westenkirchner DF y cols, 1990). La administración debe ser lenta (en 10 minutos), para evitar efectos colaterales (hipertensión, náuseas, vómitos, arritmias, dolor torácico o enrojecimiento cutáneo). Con este aporte cabe esperar un aumento del CaT de aproximadamente 1 mg/dl, no obstante tras la infusión debe determinarse nuevamente la calcemia por si son necesarias más dosis. Este aumento es efectivo temporalmente, retomando la calcemia al nivel basal en 30-60 minutos. Para mantener la calcemia, se precisa una perfusión continua de 1-2 mg/kg/hora de Ca^{2+} elemental durante las 6 - 12 horas que siguen a la reposición inicial, tiempo que tarda en estabilizarse la calcemia. Posteriormente se disminuye la perfusión a 0.3-0.5 mg/kg/h. Ya que la respuesta al tratamiento varía en cada individuo, la calcemia debe monitorizarse cada 2 - 4 horas al principio, y luego cada 6 - 12 horas, hasta lograr la estabilización. La administración de Ca^{2+} elemental, debe efectuarse diluida en suero glucosado al 5 %, y en una vena de gran calibre y buen flujo, ya que es muy irritante para el endotelio, y la extravasación produce necrosis tisular grave.

La hipocalcemia responde mal al tratamiento cuando hay hipomagnesemia, hipermagnesemia o hiperfosfatemia, y no corrige hasta que el nivel sérico de Mg^{2+} y Pi se normalizan. En estos casos el tratamiento de la hipocalcemia, deberá ir dirigido hacia la corrección del trastorno, sobre todo si hay hiperfosfatemia ya que cuando el fósforo está muy elevado, la administración de Ca^{2+} puede causar precipitación y calcinosis tisular (especialmente cuando el producto calcio-fósforo es mayor de 60) (Besunder JB y Smith PG, 1991). La hipokaliemia protege de la aparición de tetania hipocalcémica, y arritmias por descenso del Cal que pueden presentarse cuando se corrige la hipokaliemia, sin haber tratado previamente la hipocalcemia. En los pacientes con diálisis peritoneal prolongada, se recomienda una concentración de Ca^{2+} en el dializado de 7.5 mg/dl, para evitar hipocalcemia por pérdidas excesivas (Zaloga GP y Chernow B, 1988). Si el paciente está digitalizado, la corrección de la hipocalcemia deberá ser muy cuidadosa para evitar la aparición de arritmias. La administración de furosemina y otras drogas ya mencionadas, puede agravar la hipocalcemia y debe ser evitada. Una vez que la calcemia está estabilizada se continúa el aporte cálcico, tomando como base las necesidades basales. El control seriado de la

calcemia (cada 12 - 24 horas), establecerá si es necesario aportar dosis mayores.

Si el paciente tolera la vía enteral será la de elección, ya que la absorción intestinal regula mejor la entrada de Ca^{2+} y previene la aparición de hipercalcemia y nefrocalcinosis durante la administración intravenosa prolongada. Se utilizan tabletas de carbonato o gluconato cálcico, o bien soluciones de glucobionato de calcio. Cuando el aporte de Ca^{2+} es insuficiente para normalizar la calcemia y existen alteraciones dependientes de la vitamina D, habrá que administrar vitamina D o sus metabolitos. La vitamina D no es necesaria en la hipocalcemia aguda, reservándose para el tratamiento de la hipocalcemia crónica. En los pacientes con fracaso renal grave y deficiencia de 1α hidroxilasa se administrará calcitriol.

II.1.3.4) LA HIPOCALCEMIA EN LA SEPSIS Y EL SHOCK ENDOTOXICO

II.1.3.4.a) Incidencia:

En la sepsis y el shock endotóxico, es frecuente la aparición de hipocalcemia, en pacientes previamente eucaliémicos (Albert DS, Serpick AA y Thompsons WI, 1975; Sibbald WJ, Sardesai W y Wilson RF, 1977; Taylor B, Sibbald WJ, Edmonds MV y cols, 1978; Sibbald WJ, Taylor B, Edmonds M y cols, 1978; Woo P, Carpenter MA y Trunkey D, 1979; Mallet E, Lanse X, Devaux AM y cols, 1983; Aderka D, Schwartz D, Dan M y cols 1987; Zaloga GP y Chernow B, 1987 -a-; Vadstrup S, Pedersen TF, Weywadt L y cols, 1989; Cardenas-Rivero N, Chernow B, Stoiko MA y cols, 1989; Elisaf M, Theodorou J, Papas y cols 1993; Lind L, Carlstedt F, Rastadt J y cols, 2000). La incidencia oscila entre el 20 % (Zaloga GP y Chernow B, 1987-a-) y el 37 % (Aderka D, Schwartz D, Dan M y cols, 1987), aunque en este estudio, el diagnóstico de hipocalcemia se basó en el CaT corregido según las proteínas séricas, y derivando teóricamente el Cal.

II.1.3.4.b) Etiopatogenia:

Agente infeccioso: La hipocalcemia puede producirse en la sepsis por gérmenes gram positivos (Demers B, Simor AE, Vellend H y cols, 1993; Wilson CJ, Talkington DF, Gruber W y cols, 1995) o negativos, aunque la incidencia es mayor en la endotoxemia por gram negativos (Alberts DS, Serpick AA y Thompson WI, 1975; Zaloga GP y Chernow B, 1987 -a-). Cuando se computan sólo las endotoxemias por gram negativos, la incidencia de hipocalcemia aumenta del 20 % al 30 % (Zaloga GP y Chernow B, 1987 -a-). Los gérmenes gram negativos más comúnmente relacionados con hipocalcemia son el *E. Coli* y la *P. Aeruginosa* (Zaloga GP y

Chernow B, 1987-a). En un estudio en pacientes pediátricos con patología crítica de etiología diversa, al analizar la incidencia de hipocalcemia en los pacientes con sepsis (13 casos), se encontró que un 54 % (*C. Albicans*: tres casos, *N. meningitidis*: dos casos, y gram positivos: dos casos), desarrollaron hipocalcemia. Los seis restantes con sepsis por *Haemophilus influenzae B* no la desarrollaron (Cardenas-Rivero N, Chernow B, Stoiko MA y cols, 1989). Otro estudio (Aderka, D, Schwartz D, Dan M y cols, 1987), muestra una incidencia similar de hipocalcemia, tanto en la sepsis por gram negativos como por gram positivos, si bien cuando la sepsis fue por *P. Aeruginosa* y *E. Coli*, la hipocalcemia fue más intensa. El estudio adolece del defecto de que la hipocalcemia se diagnosticó derivando el Cal respecto del CaT.

Mecanismo inductor de hipocalcemia: Algún factor relacionado con la endotoxemia (mediadores ?) induciría alteraciones en el metabolismo intracelular del Ca^{2+} (Vadstrup S y Pedersen TF, 1993), pudiendo ser el responsable del descenso de la calcemia. La endotoxina de *E. Coli* produce hipocalcemia en animales (Trunkey D, Carpenter MA y Holcroft J, 1978; Malcom D, Zaloga GP, Chernow B y cols, 1986), e interfiere la movilización del Ca^{2+} óseo (Zaloga GP, Malcom D y Holaday J, 1987). Un reactante de la fase aguda, la interleukina-1 generada por los macrófagos, se comporta como un ionóforo de Ca^{2+} , y teóricamente puede provocar hipocalcemia al aumentar el nivel intracelular de Ca^{2+} (Dinarelli CA, 1984). La administración de interleukina-1 a ratones, produce una disminución transitoria de la calcemia, retornando a la normalidad en cinco horas. El efecto puede estar mediado por las prostaglandinas, puesto que el pretratamiento con indometacina previene la disminución del Cal (Boyce BF, Yates AJ y Mundy GR, 1989).

En un grupo de pacientes críticos, la mitad de ellos con sepsis, la ausencia de correlación entre los niveles de lactato y de Cal en pacientes sépticos descarta en principio que la hipoperfusión "per se" tenga un papel esencial en la génesis de la hipocalcemia (Gallardo J, Fardella P, Pumarino H y cols, 1991). Los hallazgos de hiperparatiroidismo, elevación de los marcadores de resorción ósea y baja concentración de calcio urinario en una serie de pacientes adultos críticos con sepsis, sugieren que la hipocalcemia puede ser producto de un secuestro intracelular de calcio (Lind L, Carlstedt F, Rastadt J y cols, 2000; Zaloga GP, 2000), ya documentado en estudios preliminares (Zaloga GP, Washburn D, Black KW y cols, 1993; Song SK, Karl IE, Ackerman JJ y cols, 1993).

Respuesta fisiopatológica del sistema PTH-Vitamina D: Sea cual sea la causa de la disminución del Ca^{2+} sérico, es necesaria la integridad funcional del eje PTH-Vitamina D para

restaurar y/o mantener la calcemia. En la hipocalcemia en pacientes sépticos, tras descartar la influencia de los factores que afectan a la distribución de la calcemia (quelantes, alteraciones del equilibrio ácido-base, drogas, hipo o hipermagnesemia e hiperfosfatemia), se han detectado anomalías en el rendimiento funcional del eje PTH-Vitamina D.

En las series en que se ha medido la hormona paratiroidea, es frecuente encontrar cifras normales o bajas de PTH, que tienden a la normalización espontánea una vez superado el proceso séptico (Taylor B, Sibbald WJ, Edmonds MW y cols, 1978; Sibbald WJ, Taylor B, Edmonds M y cols, 1978; Vadstrup S y Pedersen TF, 1993). Estos hallazgos son compatibles con hipoparatiroidismo adquirido reversible. En una serie de 12 pacientes sépticos con hipocalcemia (Zaloga GP y Chernow B, 1987-a-) se demostró hipoparatiroidismo adquirido en cinco. El hipoparatiroidismo puede deberse al daño celular producido por los mediadores del shock endotóxico, o más probablemente es secundario al SDMO presente en estos casos (Zaloga GP 1991). Se ha sugerido también la presencia de un factor circulante depresor de la función paratiroidea (Zaloga GP, 1992), quizás las citokinas interleukina-6 y TNF- α (Zaloga GP, 2000). La elevación del Ca^{2+} intracelular en la sepsis (Zaloga GP, Washburn D, Black KW y cols, 1993; Song SK, Karl IE, Ackerman JJH y cols, 1993) y tal vez también el Mg^{2+} pueden inhibir la secreción de PTH a pesar de la situación de hipocalcemia (Zaloga GP, 2000). Algunos pacientes presentan una respuesta paratiroidea adecuada a la hipocalcemia (hiperparatiroidismo) (Sibbald WJ, Sardesai W y Wilson RF, 1977; Underwood P y Lamba A, 1979; Zaloga GP y Chernow B, 1987-a-), pero que no logra restablecer la calcemia debido a posiblemente a resistencia periférica (hueso o riñón) a la PTH posiblemente secundaria al SDMO.

También se han encontrado alteraciones en el sistema de la vitamina D. Zaloga GP y Chernow B encontraron en 12 pacientes sépticos con hipocalcemia, déficit de calcitriol con niveles normales de 25OH vitamina D en cuatro, atribuyéndolo a deficiencia de 1- α hidroxilasa secundaria a insuficiencia renal grave (Zaloga GP y Chernow B 1987-a-). También es posible que algún mediador pueda interferir la actividad de la 1- α hidroxilasa renal (Zaloga GP, 1991). En el paciente séptico, en un contexto de enfermedad crónica, con largas estancias hospitalarias, escasa exposición a la luz solar y deficiente estado nutricional, el déficit de vitamina D puede ser causa de la hipocalcemia.

En la serie de Zaloga GP y Chernow B, dos pacientes hipocalcémicos mostraron niveles bajos de 25OH vitamina D y calcitriol, con función paratiroidea apropiada, cuando compatible con depleción de vitamina D. En este mismo estudio, un paciente mostró resistencia periférica al calcitriol (hipocalcemia con niveles elevados de PTH y calcitriol) (Zaloga GP y Chernow B, 1987-

a-), mecanismo también invocado por otros autores (Desai TK, Carlson RW y Geheb MA, 1987 -b-), y posiblemente atribuible al SDMO.

Ciertos estudios atribuyen a hipercalcitoninemia inapropiada la etiología de la hipocalcemia. En el síndrome del shock tóxico la incidencia de hipocalcemia es elevada (Chesney PJ, Davis J, Purdy W y cols, 1981), habiéndose demostrado niveles elevados de calcitonina con respuesta paratiroidea adecuada (Wagner MA, Batts DH, Colville JM y cols, 1981; Chesney RW, McCarron DH, Hadad JC y cols, 1983). En un estudio de 10 pacientes pediátricos con meningococemia fulminante e hipocalcemia, se encontraron también niveles elevados de calcitonina y respuesta paratiroidea apropiada (Mallet E, Lanse X, Devaux AM y cols, 1983). Se desconoce el mecanismo de elevación de la calcitonina en estos casos. No se estudiaron los niveles de gastrina ni de glucagón en estos pacientes y se descartó una elevación por disminución del aclaramiento renal.

Algunos trabajos recientes pueden explicar estos hallazgos. En pacientes críticos con sepsis Lind ha comprobado que los elevados niveles de calcitonina corresponden en su mayor parte a formas de elevado peso molecular probablemente procalcitonina, sustancia que no produce hipocalcemia (Lind L, Bucht E y Ljunghall S, 1995). En pacientes críticos sépticos con hipocalcemia, este mismo autor utilizando una técnica de determinación más depurada, ha encontrado sólo una discreta elevación de calcitonina, sin relación con el descenso de la calcemia (Lind L, Carlstedt F, Rastadt J y cols, 2000).

La relación entre niveles elevados de procalcitonina y la presencia de sepsis y meningitis bacteriana en niños críticos, es un hallazgo relativamente reciente, siendo considerado como un marcador de infección bacteriana (Ugarte H, Silva E, Mergan D y cols, 1999; Hatherill M, Tibby SM, Sykes K y cols, 1999). En ninguno de estos trabajos se ha descrito la aparición de hipocalcemia, y la determinación concomitante de calcitonina ha mostrado niveles normales, coexistentes con procalcitonina elevada (Assicot M, Gendrel D, Carsin H y cols, 1993) e hipocalcemia (Müller B, Becker KL, Kränzlin M y cols, 2000).

Si bien se ha sugerido que la procalcitonina mediante unión a los receptores osteoclasticos de calcitonina puede producir hipocalcemia (Nylen ES, Whang KT y Snider RH, 1998), este efecto por ahora no se ha podido demostrar (Braithwaite SS, 1998; Dalton H, 1999).

II.2) FÓSFORO

II.2.1) EL FÓSFORO EN FISIOLÓGÍA HUMANA

II.2.1.1) DISTRIBUCIÓN:

El fósforo (P; peso atómico: 31.02 daltons) es el anión intracelular más abundante. Su metabolismo está íntimamente relacionado con el del Ca^{2+} y es esencial para muchos procesos biológicos. Representa aproximadamente el 1 % del peso corporal. Aunque el 85 % del fósforo del organismo se encuentra en la matriz ósea en forma de cristales de hidroxiapatita, está más difundido que el calcio por los tejidos no óseos. El músculo contiene un 9 % y el 6 % restante las vísceras y el espacio intravascular. La mayor fracción del fósforo no esquelético está en el compartimento intracelular en forma de fósforo orgánicamente ligado a carbohidratos, lípidos y proteínas. Una pequeña porción se encuentra en forma de fósforo inorgánico a una concentración similar a la plasmática (3-6 mg/dl) y tiene un papel esencial en el metabolismo celular (Knochel JP, 1977; Bringhurst FR, Demay MB y Kronenberg, 1998).

El fósforo plasmático circula en forma orgánica unido fundamentalmente a los lípidos, e inorgánica (Pi), como iones fosfato $\text{H}_2\text{PO}_4^{-2}$ y $\text{H}_2\text{PO}_4^{-}$ dependiendo la mayor concentración de uno u otro del pH plasmático (Hodgson SF, y Hurley D, 2000). Este fósforo inorgánico circula en una fracción unida a proteínas (5-10 %) y en otra libre (90-95 %) y ultrafiltrable (Marshall RW, 1976). Los niveles séricos de la fracción libre se expresan en la medición de laboratorio en forma de Pi. El nivel normal oscila entre 2.7-4.5 mg/dl en adultos y de 4-7 mg/dl en niños (Clayton B, 1982; Speker BL, Lichtenstein P, Mimouni F y cols, 1986; Sosa Henríquez M, Navarro Rodríguez MC, Font de Mora A y cols, 1988), posiblemente debido al mayor turnover óseo durante el crecimiento. La concentración sérica de Pi sufre variaciones circadianas, alcanzando el máximo nivel en la horas nocturnas, aunque siempre se mantiene normal gracias al balance entre la absorción intestinal y la excreción renal (Hodgson SF y Hurley DL, 1993).

II.2.1.2) FUNCIONES BIOLÓGICAS:

Contribuye a la integridad estructural de la célula, formando parte de los fosfolípidos de la membrana y los ácidos nucleicos, y es responsable del mantenimiento de los procesos anabólicos y catabólicos. Regula un gran número de enzimas y coenzimas, influye en el

II.1.3.4.c) Clínica:

La sintomatología predominante en la hipocalcemia asociada a endotoxemia consiste en depresión cardiovascular (hipotensión y disminución de la contractilidad miocárdica) (Woo P, Carpenter MA y Trunkey D, 1979). Un estudio realizado por Zaloga GP encontró una incidencia de depresión cardiovascular en el 60 % de sus pacientes (Zaloga Gp y Chernow B, 1987-a-). En un estudio de Albert DS predominó la hiperexcitabilidad neurológica (Albert DS, Serpick AA y Thompson WI, 1975).

Los pacientes sépticos que desarrollan hipocalcemia tienen mayor mortalidad (50 % vs 29 %) que los normocalcémicos (20 % vs 16 %) (Zaloga GP y Chernow B, 1987-a-; Gallardo J, Fardella P, Pumarino H y cols, 1991).

II.1.3.5) LA HIPOCALCEMIA EN LA ENFERMEDAD MENINGOCÓCICA

Se desconoce la incidencia de hipocalcemia en la enfermedad meningocócica invasiva. En un estudio realizado en 1983 por Labay Matías en 10 niños con enfermedad meningocócica, todos los afectos de meningococemia ($n = 5$), presentaron hipocalcemia además de hipofosforemia, si bien el diagnóstico se hizo mediante el CaT no corregido y no se estudiaron las hormonas calcitrópicas (Labay Matías MV, Biblioni Sancho J, Reynes Muntaner J y cols, 1983).

Un abstract de 1983 refiere nueve pacientes con sepsis meningocócica, hipocalcemia (Ca^{2+} : 2.75 ± 0.84 mg/dl), calcio urinario normal e hiperfosfaturia. Las cifras de PTH no mostraron diferencias significativas (Callen M, Morras I, Eizaguirre I y cols 1983).

En cuanto al mecanismo patogénico de la aparición de hipocalcemia, sólo se dispone de un estudio efectuado en 10 pacientes pediátricos con meningococemia fulminante e hipocalcemia en los que se encontraron niveles elevados de calcitonina con respuesta paratiroidea apropiada (Mallet E, Lanse X, Devaux AM y cols, 1983), sin embargo y como antes se ha sugerido, es casi seguro que corresponden a formas de elevado peso molecular, probablemente procalcitonina.

Un trabajo de Cárdenas-Rivero referente a niños críticos con hipocalcemia presentando dos de ellos sepsis meningocócica, mostró una PTH normal en uno y niveles de hiperparatiroidismo en el otro (Cardenas-Rivero N, Chernow B, Stoiko MA y cols, 1989).

transporte de oxígeno a los tejidos como componente del 2,3-DPG y también forma parte de los nucleótidos adenina y guanina que intervienen en la síntesis del DNA. Forma parte del sistema de alta energía (síntesis y composición del ATP) que mantiene la integridad de la membrana celular, contracción muscular, función neurológica, secreción hormonal y división celular.

Tiene un importante papel en los mecanismos de transporte iónico de la membrana celular. Interviene en las funciones leucocitarias de quimiotaxis, fagocitosis y lisis bacteriana el mantenimiento de la resistencia globular del hematíe y la función plaquetaria (Weisinger JR y Bellorin- Font, 1988). También participa en la regulación de la glucólisis, la amoniogénesis, la hidroxilación renal del 25OH vitamina D y en el plasma y en la orina actúa como tampón (Pepper M, Geheb M y Desai T, 1991).

II.2.1.3) REQUERIMIENTOS Y ABSORCIÓN INTESTINAL:

Un recién nacido a término contiene aproximadamente 17 gr de fósforo mientras que un adulto alcanza a tener 700 gr. Durante el crecimiento se requiere mantener un balance positivo diario de 90 - 100 mg/día de fósforo. Desde el nacimiento hasta el sexto mes se precisan de 160 a 240 mg/día, del sexto mes hasta los 11 años unos 120 mg/día, y en el adulto 12 mg/kg/día (Fomon S, 1974; Calvo M, 1993).

La ingesta recomendada de fósforo después de la lactancia es aproximadamente similar a la de calcio. La proporción de calcio y fósforo en la leche materna es de 2:1 mientras que en la leche de vaca es de 1.2:1. Por esta razón se recomienda que la relación calcio - fósforo hasta la edad de un año sea de 1.5:1 y a partir de esa edad de 1:1.

De una ingesta diaria aproximada de 1000 gr, el 65 % (600-700 gr) se absorben en el intestino delgado, en el yeyuno y duodeno (Willmison R, 1976). Existe secreción de fosfato desde fuentes endógenas a nivel de íleon y colon, unos 200 mg que parcialmente son reabsorbidos de nuevo por el intestino (Hodgson SF, y Hurkey D, 2000) El fósforo inorgánico y el procedente de los fosfoazúcares se absorbe directamente, mientras que el presente en los aminoácidos fosforados y fosfonucleótidos, se absorbe previa hidrólisis por las fosfatasas alcalinas del villi.

El mecanismo de absorción es en su mayor parte por difusión simple, dependiente de la concentración intraluminal y acoplado al Na^+ . El fosfato inorgánico se acopla con uno o dos átomos de Na^+ (según sea fosfato mono o divalente), para el transporte a través de la membrana del borde en cepillo (Quamme GA, 1985).

Este mecanismo basta para absorber todo el fósforo necesario, incluso en los estados de depleción de vitamina D. Existe también un mecanismo de absorción activa dependiente del

25OH vitamina D y del 1,25(OH)₂D (De Luca HF, 1978; Wesson LG, 1997) y cuya importancia estriba en favorecer la absorción de Pi en estado de privación dietética.

La acidez intraluminal, la PTH (mediante la estimulación del paso de 25OH vitamina D a 1,25(OH)₂D, la calcitonina, la hormona tiroidea, y la hormona de crecimiento estimulan la absorción mientras que la concentración intraluminal elevada de Na⁺, Ca²⁺ y Mg²⁺ (administración prolongada de antiácidos no absorbibles tipo hidróxido de aluminio y de magnesio) la disminuyen (Lotz M, Zisman E y Bartter FC, 1968).

II.2.2) HOMEOSTASIS PLASMÁTICA Y REGULACIÓN RENAL

La PTH y la vitamina D tienen efectos importantes sobre el metabolismo del Pi, sin embargo la acción de ambas hormonas debe ser considerada como secundaria más que homeostática por sí misma. La cantidad de fosfato que se absorbe diariamente por el intestino, excede de los requerimientos normales, siendo eliminada por la orina de modo que el nivel plasmático depende principalmente de la filtración y la reabsorción a nivel renal. La absorción intestinal y el fósforo óseo y celular, apenas tienen importancia en el mantenimiento del Pi plasmático. En el glomérulo se filtra alrededor del 90 % del Pi sérico (fósforo ultrafiltrable). La disminución del filtrado glomerular, afecta mucho a los niveles de fósforo, de manera que cuando es menor de 30 ml/minuto, la concentración sérica se eleva exponencialmente a pesar del mecanismo compensatorio de la PTH (Johnson WJ, Goldsmith RS, Beabut JW y cols, 1974). En el túbulo se reabsorbe el 85-90 % del Pi filtrado, en su mayor parte en el TCP. Una pequeña fracción es reabsorbida en el túbulo contorneado distal y porción proximal del túbulo colector. La reabsorción es activa (contra gradiente electroquímico) (Lang F, 1980), saturable (TmP), y dependiente del Na⁺ (bomba Na⁺-K⁺ ATPasa) (Chesney RW, 1985) y del pH. Se han descrito hasta dos cotransportadores Na⁺-P diferentes (Murer H, Marcovich D y Biber J, 1994). El proceso de reabsorción está modulado por diversos péptidos y hormonas (hormona del crecimiento, insulina, hormona tiroidea, calcitriol y otros) (Tenenhouse H, 1997).

La PTH es el factor que más influye en el manejo renal del Pi, siendo el efecto fosfatúrico de la PTH, esencial en la homeostasis cálcica. La hormona mediante un mecanismo adenil ciclasa dependiente, disminuye la reabsorción de Pi interfiriendo el cotransporte Na⁺-P dependiente en la membrana del túbulo proximal (Haramati A, Haas JA y Knox FG, 1983). La PTH se liga a receptores específicos de la membrana basolateral activando los sistemas adenilato-ciclasa/AMPC-protein-kinasa A y la fosfolipasa-C/calciol/protein-kinasa-C inhibiendo a través de estos mecanismo el cotransporte Na⁺-P (Bellorin-Font E, Starotza R, Milanés CL y cols, 1990).

En el niño la reabsorción tubular de Pi está sometida a una regulación suplementaria posiblemente a cargo del calcitriol y la IGF-I, lo que permite mantener los elevados niveles séricos de Pi propios de la infancia y el crecimiento. Además de la PTH, la calcitonina, el péptido natriurético atrial, los glucocorticoides y el péptido relacionado con la PTH inhiben la reabsorción tubular de Pi (Tenenhouse H, 1997).

La hiperfosforemia provoca por si misma y a través de la reducción de la síntesis de calcitriol, un descenso en la calcemia. Para restaurar la calcemia y eliminar el fosfato en exceso se activa la secreción de PTH que disminuye la eliminación renal de Ca^{2+} y aumenta la resorción ósea, restaurando la calcemia a la vez que elimina fósforo por el riñón (Prince RL, Hutchinson BG y Kent JC, 1988).

La hipofosforemia provoca por si misma un aumento de actividad de la 25-OH 1α hidroxilasa renal y mayor producción de 1,25(OH) $_2$ D (Boadrus AE, 1981), aumentando la absorción intestinal de calcio y fósforo, la reabsorción tubular de Pi directa (efecto evidente en el animal paratiroidectomizado) (Massry SG, Friedler RM y Corbun JW, 1973), e indirectamente (freno de la secreción de PTH secundario a la elevación de la calcemia) y moviliza el fósforo óseo. La reducción del fósforo en la dieta hasta niveles de depleción, bloquea la respuesta renal a la PTH (Bonjour JP, Tröhler V, Preston C y cols, 1978), efecto reversible si se administra 1,25(OH) $_2$ D (Still R, Kinne R y Morer H, 1979).

La calcitonina disminuye la reabsorción tubular de Ca^{2+} y Pi independientemente de la calcemia, filtrado glomerular o concentración plasmática de fósforo. El mecanismo es desconocido y en parte puede deberse a la liberación de PTH inducida por la hipocalcemia, no obstante el efecto permanece en el animal paratiroidectomizado (Chesney RW, 1985).

La hipercalcemia y la hipermagnesiemia agudas inhiben la secreción de PTH y aumentan la reabsorción tubular de fosforo.

La vasodilatación renal y la sobrecarga de volumen, elevan el filtrado glomerular disminuyendo el TmP y por tanto la reabsorción tubular de Pi. La sobrecarga salina o de bicarbonato y la hiperglucemia con glucosuria, disminuyen la reabsorción tubular de fósforo, debido a que comparten el mismo mecanismo activo de reabsorción compitiendo con el (Ginsburg JN, 1972). También disminuyen la reabsorción los diuréticos, (Martinez-Maldonado M, Eknayan G, 1980), los esteroides a largo plazo (Turner ST, Kiezback GM y Dousa TP, 1982) y la digoxina (Csaky TZ, Pranchamboli K, Eiseman B y cols, 1964).

El calcitriol y el 25OH vitamina D aumentan la reabsorción tubular de fósforo por un mecanismo directo, y también indirectamente frenando la liberación de PTH.

Las hormonas de crecimiento y tiroidea, aumentan la reabsorción, la primera por mecanismo

directo y la segunda, aunque aumenta la absorción intestinal y la reabsorción tubular de fosfato, produce como resultado hiperfosfatemia debido a que aumenta el flujo renal y el catabolismo (Ritz E, Kreuser W y Bommer J, 1980). Aunque en los vertebrados inferiores existe secreción tubular de Pi, no se ha demostrado que esto suceda también en los mamíferos (Schneider EG, Harrison RC, Childers JW y cols, 1980).

II.2.3) METABOLISMO DEL FÓSFORO EN EL PACIENTE CRÍTICO

II.2.3.1) LA HIPOFOSFOREMIA EN EL PACIENTE CRÍTICO

II.2.3.1.a) Concepto: Debido a la peculiar situación metabólica del niño en crecimiento, el nivel del fósforo sérico es superior y diferente al del adulto (Sosa Henríquez M, Navarro Rodríguez MC, Font de Mora A y cols, 1988), no existiendo trabajos en la literatura pediátrica que definan con precisión a partir de que nivel de Pi sérico puede hablarse de hipofosforemia. En el adulto, se considera hipofosforemia cuando el Pi plasmático es menor de 2.5 mg/dl (Zaloga GP y Chernow B, 1988).

En puridad de criterios es difícil aventurar cuando la disminución del Pi sérico se correlaciona con la depleción celular, ya que la distribución del fósforo en el organismo es preferentemente intracelular, aunque cuando el Pi sérico es inferior a 2 mg/dl aparecen ya síntomas clínicos (Riedler GF y Scheitlin WA, 1969). La hipofosforemia es leve cuando el Pi sérico está entre 1 y 2.5 mg/dl, y por debajo de 1 mg/dl se habla de hipofosforemia grave (Lentz RD, Brown DM, Kjellstrand CM, 1978).

II.2.3.1.b) Etiopatogenia:

II.2.3.2.b.1) Secuestro intracelular de fósforo: Las situaciones que favorecen la conversión del Pi en formas orgánicamente ligadas, que componen el Pi del intracelular, producen la entrada de Pi del fluido extracelular al intracelular, disminuyendo la concentración sérica de Pi y siendo la causa más frecuente de hipofosforemia (Knochel J y Agarwal R, 1996).

Síndrome de recuperación nutricional: En situación de anabolismo, las células del tejido neoformado con alta capacidad mitótica, atrapan gran cantidad de fósforo (65 gr de Pi/gr de tejido neoformado) (Zaldumbide J, García de Lorenzo A, Cobo L y cols, 1979; Worley G, Claerhout SJ y Combs SP, 1998), mientras que las células con escasa capacidad de mitosis (eritrocitos, plaquetas, leucocitos y células del sistema nervioso central), no disponen de

suficiente Pi para su actividad (Craddock PR, Yawata Y, VanSanten L y cols, 1974).

Síndrome de recuperación posthipotermia: El recalentamiento libera insulina que activa la entrada de Pi en la célula (Levi LA, 1980).

Síndrome del hueso hambriento: Aparece después de la paratiroidectomía o tiroidectomía, en pacientes con hiperfuncionalismo glandular (Michie W, Duncan T, Hamer-Hodges D, 1971).

Alcalosis metabólica y respiratoria agudas: La elevación del pH intracelular aumenta la glucólisis intracelular, consumiéndose Pi en el proceso (Brauthbar N, Kleeman CR, 1987). En la intoxicación por salicilatos hay hiperventilación alcalosis respiratoria y un estímulo directo de la glucólisis (Chester WL, Zaloga GP y Chernow B, 1985).

Cetoacidosis diabética y coma hiperosmolar: La administración de insulina incrementa la entrada de Pi en la célula y la poliuria también aumenta las pérdidas renales de fósforo (Wilson HK, Keuer SP, Lea AS y cols, 1982).

II.2.3.2.b₂) Aumento de pérdidas:

Renales: Se producen en las tubulopatías múltiples (cistinosis y S. de Fanconi), en el hiperparatiroidismo primario o secundario, en la corrección de la hipomagnesiemia sin aportes de Pi (Zaloga GP y Chernow B, 1988), en la depleción o la resistencia a la vitamina D (aumento de la secreción de PTH y disminución de la absorción intestinal de Pi), en la fase de recuperación de necrosis tubular aguda (Labay Matías MV, Reyner Muntaner J, Marías Kalnisky I y cols, 1981), la hipokaliemia severa y la acidosis.

Gastrointestinales: Vómitos, diarrea y aspiración nasogástrica prolongada.

Disminución de la absorción gastrointestinal: En el síndrome de malabsorción y en la desnutrición grave.

II.2.3.2.b₃) Iatrogénicas: Actúan de modo multifactorial o precipitante junto con las clínicas:

Alimentación parenteral prolongada: Cuando el aporte de Pi es escaso, sobre todo en la fase de recuperación nutricional (Hodgson SF y Hurley DL, 1983).

Sobrecarga intravenosa de carbohidratos: El fósforo es atrapado en la célula debido a la formación de glucosa-6-fosfato (Chester WL, Zaloga GP y Chernow B, 1985).

Administración de antiácidos orales no absorbibles: Por quelación de Pi a nivel intestinal que impide su absorción (De La Oliva P, García S, Dorao P y cols, 1988).

Expansión volémica e infusiones salinas: Aumentan la eliminación renal de Pi.

Fármacos: Beta adrenérgicos (estimulan la utilización de glucosa intracelular y la formación de ésteres de fosfato y glucosa) (Body J, Crier OE, Offord KP y cols, 1983), esteroides y diuréticos.

II.2.3.2.b₄) Miscelánea:

Síndrome de recuperación postquemados: Debido a la situación de anabolismo e hiperinsulinismo que aumenta la entrada de Pi en la célula y a la resolución del edema tisular que provoca gran poliuria y aumento de las pérdidas renales de Pi.

Alcoholismo crónico: Debido a que concomitantemente existe desnutrición crónica con déficit de vitamina D y de aportes alimentarios de Pi.

Procedimientos quirúrgicos: Puede aparecer hasta en el 30 % de los pacientes y es secundaria a sobrecarga intravenosa de carbohidratos, aumento de las demandas metabólicas, suelta de catecolaminas endógenas e incremento de las pérdidas renales (Swaminathan R, Bradley P, Morgan DB y cols, 1979).

Hemodiálisis o diálisis peritoneal: Sin aportes suficientes o sin reposición de las pérdidas (Zaloga GP y Chemow B, 1988).

II.2.3.1.c) Clínica: En la hipofosforemia disminuyen las reservas celulares de fosfatos de alta energía (ATP y 2-3 DPG), produciéndose síntomas cuando el Pi sérico es inferior a 2 mg/dl. Entre 1 y 2 mg/dl las manifestaciones clínicas son leves y de carácter general (malestar y anorexia) o neuromuscular (irritabilidad, astenia, debilidad muscular, temblor y parestesias), siendo más graves si el Pi disminuye por debajo de 1 mg/dl (Lentz RD, Brown DM, Kjellstrand CM, 1978, Subramanian R, y Khardori R, 2000).

Síntomas neurológicos: Confusión, obnubilación, coma (Labay Matías MV, Reyner Muntaner J, Marias Kalnisky I y cols, 1981; Treolar A, Crook M, Parker L y cols, 1991) y convulsiones (Knochel JP, 1977).

Cardiovasculares: Shock cardiogénico, miocardiopatía (O'Connor LR, Wheeler NS, Bethune JE, 1977), refractariedad a inotrópicos (Bollaert PE, Levy B, Nace L y cols, 1995) y alteraciones electrocardiográficas (Ognibene A, Ciniglio R, Greifenstein A y cols, 1994).

Hematológicos: Anemia hemolítica (con $Pi < 0.5$ mg/dl) (Jacob HS, Amsdem T, 1971), mayor susceptibilidad para infecciones por gram negativos (Riedler GF y Scheitlin WA, 1969) por

alteraciones en la quimiotaxis, fagocitosis y actividad bactericida (Craddock PR, Yawata Y, VanSanten L y cols, 1974), disfunción plaquetaria y desviación de la curva de la Hb a la izquierda por disminución del 2,3 DPG eritrocitario (Travis SF, Sugerman HJ, Ruberg RL y cols, 1971; Larsen VH, Waldau T, Gravesen H y cols, 1996).

Musculoesqueléticos: Debilidad respiratoria que puede conducir a fracaso respiratorio (Aubier M, Murciano D, Lecocguic Y y cols, 1985) o imposibilidad de retirada del respirador (Varsanos S, Saphiro M, Taragan R y cols, 1983), dolores musculares y óseos, miopatía, rabdomiolisis y mioglobulinuria (Singhal PC, Kumar A, Desroches L y cols, 1992).

Alteraciones metabólicas: Mala tolerancia a la glucosa, hipercalcemia, glucosuria, hipernatriuria (Kempson S, Shah S, Werness P y cols, 1980) e insuficiencia hepatocelular (Knochel JP, 1977).

II.2.3.1.d) Tratamiento: Es empírico ya que no hay correlación entre el nivel de fósforo sérico y las reservas corporales de fósforo. Ya que el tratamiento entraña riesgos potenciales (hiperfosforemia, hipocalcemia, hiperkaliemia, hipotensión, calcificación ectópica e hiperosmolaridad) las dosis deberán ser pequeñas, administradas lentamente (4 - 6 horas) y con controles seriados del Pi plasmático (Rosen GH, Boullata JI, O'Rangers EA y cols, 1995).

La hipofosforemia moderada no requiere tratamiento urgente. Deben suprimirse los factores iatrogénicos (antiácidos no absorbibles, diuréticos, etc) y se darán aportes profilácticos de Pi en el caso de que el paciente esté con nutrición parenteral, diálisis peritoneal o situaciones de pérdidas crónicas de fósforo (tubulopatías y raquitismo vitamina D resistente).

La hipofosforemia grave requiere tratamiento urgente. Los aportes de fósforo serán por vía intravenosa y proporcionalmente a su intensidad. Cuando el Pi sérico está entre 0.5 - 1 mg/dl se aportarán 7.7 mg/kg iv en cuatro horas, y si es inferior a 0.5 mg/dl se aportarán 15 mg/kg iv en 4 horas (Kingston M y Al-Siba'l M, 1985, Rubim M y Narins R, 1990). Se utilizarán preparados que incluyan Na^+ o K^+ según el estado iónico del paciente (Miller DW y Slovis CM, 2000). Cada cuatro horas se vigilará el Pi sérico, interrumpiendo la infusión cuando el nivel sea superior a 2 mg/dl, continuando la reposición por vía oral.

II.2.3.2) LA HIPOFOSFOREMIA EN LA SEPSIS Y EL SHOCK ENDOTÓXICO

Se ha descrito la aparición de hipofosforemia asociada a infecciones graves por gérmenes gram negativos (Riedler GF y Scheitlin WA, 1969, Kay MA y McCabe E, 1990), considerándose como un marcador de infección bacteriana (Shoenfeld Y, Hager S, Berliner S y cols, 1982; Landenberg P y Shoenfeld Y, 2001). En un estudio de nueve pacientes adultos con shock tóxico se determinó el Pi sérico en seis, mostrando cinco hipofosforemia moderada (1 - 2.5 mg%) (Wagner MA, Batts DH, Colville JM y cols, 1981). Estudios realizados en pacientes sépticos en los que se investigaba fundamentalmente la aparición de hipocalcemia, no se encontraron alteraciones en el nivel de Pi sérico. Así en un trabajo efectuado por Aderka en 1987 en 67 pacientes adultos con sepsis, el Pi fue de 3.19 ± 1.02 mg% no siendo en ningún caso inferior a 2.5 mg % (Aderka D, Schwartz D, Dan M y cols, 1987). Zaloga y Chernow en 1987 estudiaron la presencia de hipocalcemia en 12 pacientes adultos con patología crítica diversa y sepsis asociada y en ningún paciente se detectó hipofosforemia ($Pi = 4.6 \pm 0.5$; mínimo: 3.38 - máximo 5.25 mg%) (Zaloga GP y Chernow B, 1987-a). No obstante recientes estudios encuentran un incidencia entre el 33 (Elisaf M, Theodorou J, Pappas H y cols, 1993) y el 80 % de los pacientes sépticos asociándos a altos niveles séricos de factor de necrosis tumoral alfa e interleukina - 6 (Barak V, Schwartz A, Kalichman Y y cols, 1998).

La incidencia de hipofosforemia en adultos con sepsis o infección asociada a traumatismos es del 2 - 2.5 % (Daily WH, Tonnesen AS y Allen SJ, 1990) y más elevada (29 %) en pacientes con infección severa (Hyaglin L, Burman LA y Nilsson M, 1999).

II.2.3.3) LA HIPOFOSFOREMIA EN LA ENFERMEDAD MENINGOCÓCICA

En niños con infección meningocócica se ha encontrado una disminución de nivel sérico de Pi. Labay Matías en 1983 estudió 10 niños con enfermedad meningocócica. Cinco tenían meningococemia, con un Pi sérico de 2.08 ± 0.29 mg % (mínimo: 1.8 mg% - máximo: 2.1 mg%) y los otros cinco con meningitis meningocócica, un Pi sérico de 2.62 ± 0.54 mg % (mínimo: 2.1mg% - máximo: 3.4 mg %). En los pacientes con meningococemia la hipofosforemia fue moderada, mientras que en el caso de los pacientes con meningitis meningocócica el descenso fue mucho menos intenso, siendo superior a 2.5 mg % en dos de los tres pacientes. Los autores no midieron la PTH y atribuyen la hipofosforemia a varios mecanismos: Ausencia de aporte de fósforo durante el tratamiento del shock, gran consumo intracelular de Pi debido a la peculiar situación metabólica de la endotoxemia y al elevado aporte de carbohidratos y expansores

durante el tratamiento del shock (atrapamiento intracelular de Pi y aumento de la excreción renal de fosfatos) (Labay Matías MV, Biublioni Sancho J, Reynes J y cols, 1983). Por el contrario, Mallet E y cols refieren 10 niños con meningococemia fulminante e hipocalcemia, en los que el nivel de Pi sérico fue normal (mínimo: 2.7 mg % - máximo: 5.6 mg %) (Mallet E, Lanse X, Devaux AM y cols, 1983).

II.3) MAGNESIO

II.3.1) DISTRIBUCIÓN

El magnesio (Mg; peso atómico: 24,32 daltons) es el cuarto catión más abundante en el organismo y el más importante de los intracelulares con una concentración miles de veces superior a la del calcio. La cantidad presente en los mamíferos varía según la especie y tipo de tejido oscilando de 60 a 150 mg/kg (Alfrey A, Miller A y Butkus D, 1974). En humanos adultos el contenido de Mg^{2+} es aproximadamente de 2000 mEq (Rude R, 1993). El 50% del Mg^{2+} del organismo se encuentra en el hueso, el 75% en forma de hidroxapatita y el 25 % en forma lábil o disponible, constituyendo la fuente de Mg^{2+} en los estados de deficiencia. El 25% del Mg^{2+} corporal se encuentra en el músculo estriado y el 24% en las vísceras (Swain R, Kaplan-Malchis B, 1999). El hígado tiene un alto contenido (15-20 mEq/kg), y también el hematíe (5 mEq/l) (Alfrey A, Miller A y Butkus D, 1974). En el plasma se halla el 1 % del Mg^{2+} corporal, un 55-65 % ionizado o libre y ultrafiltrable, un 15 % formando complejos con oxalatos y otros aniones y un 30 % ligado a proteínas (Bringinghurst FR, Demay MB y Kronenberg, 1998) siendo la concentración plasmática en adultos de 1.7 a 2.4 mg/dl (Grubbs R y Maguire M, 1987). En niños españoles menores de un año los valores son de 1.02 ± 0.2 mg/dl y de 1.91 ± 0.17 mg/dl en los mayores de un año ($p < 0.001$) (Vallo A y Rodríguez Soriano J, 1986). No obstante el nivel sérico no expresa el magnesio corporal total (Zaloga GP, 1989). A nivel intracelular más del 95 % está ligado a moléculas de ATP alcanzando una concentración de 5 mmol/l. La concentración del Mg^{2+} citosólico libre es de 0.5 mmol/l, mil veces más alta que la del Ca^{2+} y mantenida por una bomba $Na^+ - Mg^{2+}$ (DeRouffignac C y Quamme, 1994).

II.3.2) FUNCIONES BIOLÓGICAS

Aunque de menor importancia que el Pi, es un cofactor esencial de muchos sistemas enzimáticos. Interviene en la glucogenolisis y en la contracción muscular regulando la bomba

Ca^{2+} -ATPasa. Es antagonista del Ca^{2+} a nivel de la placa motora, impidiendo la liberación de la acetil colina, y en la sinapsis axonal antagoniza la liberación de noradrenalina y GABA cerebral. En la transmisión neuronal, estabiliza el equilibrio electroquímico de la membrana axonal actuando sinérgicamente con el Ca^{2+} .

Cuando la concentración de Mg^{2+} aumenta, hay un mayor estímulo para la despolarización (transmisión del impulso). También participa en la fosforilización oxidativa, en la bomba $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ATPasa, y en la síntesis de grasas, hidratos de carbono, proteínas y ácidos nucleicos. También interviene en el control del metabolismo calcio-fósforo, y en la homeostasis del tejido óseo. Participa como regulador de diversas estructuras celulares (ribosoma y mitocondria) y es modulador funcional del DNA y RNA (Salem M, Muñoz R y Chernow B, 1991).

II.3.3) REQUERIMIENTOS Y ABSORCIÓN INTESTINAL

El neonato necesita un aporte de 10-20 mg/kg/día y del primer mes al octavo año, 10-13 mg/kg/día (Fomon SJ, 1974). Posteriormente las necesidades son entre 7 y 10 mg/kg/día (Seeling, M, 1980).

Aproximadamente entre el 30 y el 50% del Mg^{2+} ingerido se absorbe en el tercio medio del íleon (Mettey R y Hoppeler A, 1982), si bien en estados de deficiencia la absorción neta se eleva hasta el 60 %. Existe secreción activa de Mg^{2+} en duodeno e íleon superior (0.3-0.4 mg/kg/día).

Los factores que controlan la absorción intestinal de Mg^{2+} , no se conocen con suficiente claridad. Se piensa que en la primera fase (paso de la luz a la mucosa), la absorción es pasiva y en la segunda fase (paso de la mucosa a la serosa), activa con la intervención de la vitamina D y la PTH. El Ca^{2+} , Pi, el hierro y la concentración de hidrogeniones compiten con la absorción del Mg^{2+} (Rude R, 1993).

El sodio, la sobrecarga acuosa, y la dieta rica en proteínas favorecen la absorción mientras que la tirosina (desacopla la fosforilización oxidativa mitocondrial), los esteroides (modifican la ATPasa mitocondrial y el efecto intestinal de la vitamina D) (Nordin BE, 1976), los fitatos, oxalatos y fibras (Seeling M, 1980) la disminuyen.

II.3.4) HOMEOSTASIS PLASMÁTICA Y REGULACIÓN RENAL

El riñón es el único órgano regulador del nivel sérico de Mg^{2+} , de modo que en la deficiencia extrarenal de Mg^{2+} la magnesiuuria es prácticamente nula. Sólo en casos de deficiencia intensa, el Mg^{2+} es movilizado del hueso mediante la acción de la PTH (Rude RK y Ryzen E, 1986).

En el glomérulo se filtra el 80 % del Mg^{2+} sérico, ya que el resto está unido a proteínas. El Tm del Mg^{2+} es de 140 mg/kg/minuto y está regulado por el filtrado glomerular (Rude RK y Ryzen E, 1986). Diariamente se eliminan de 50-100 mg, reducibles a menos de 1 mEq/día en los estados de deficiencia (Rude RK y Nadler JL, 1995). El umbral de excreción del Mg^{2+} coincide con la tasa sérica, siendo de 1.5 - 2 mg %.

En el túbulo contorneado proximal se reabsorbe un 20-30 % (reabsorción pasiva), en la porción ascendente del asa de Henle un 50-60 % (reabsorción activa voltaje dependiente) (Quamme GA, 1989) y en el túbulo distal y colector se reabsorbe entre el 1 y el 5 % (Quamme GA y Dirks JH, 1986). La hipermagnesemia inhibe el transporte en el asa de Henle y la hipomagnesemia lo estimula. El mecanismo regulador es un receptor Ca^{2+} - Mg^{2+} sensible localizado en el lado capilar de las células de la porción gruesa ascendente (Quamme GA, 1997).

La reabsorción renal de Mg^{2+} está acoplada con la del Ca^{2+} y el Na^{+} , compartiendo un mecanismo similar (Massry SG y Corbun JW, 1973). La selectividad del mecanismo, viene dada por modificaciones en la permeabilidad de la membrana inducidas por el Ca^{2+} , o por cambios en la afinidad de la proteína transportadora de Ca^{2+} y Mg^{2+} , dependientes de la concentración de ambos iones. Las modificaciones en el transporte tubular del Ca^{2+} influyen en el manejo renal del magnesio.

La hipercalcemia inhibe la reabsorción tubular del Mg^{2+} aumentando la excreción urinaria de Mg^{2+} y Na^{+} (Le Grimmelc C, Roinel M y Morel F, 1974), y la hipocalcemia reduce la excreción renal de Mg^{2+} . El Na^{+} comparte la primera fase del mecanismo de transporte, de modo que los diuréticos y la sobrecarga salina afectan la reabsorción de Mg^{2+} (Parsons V, 1973). En el túbulo contorneado distal se reabsorbe el 2-5 % del Mg^{2+} filtrado y en el túbulo colector del 1 al 3 %.

La hipomagnesemia estimula la secreción de PTH, que aumenta la reabsorción tubular de Mg^{2+} . La hipomagnesemia severa (< 1 mg/dl) inhibe la secreción de PTH y bloquea la respuesta periférica a la hormona (Rude RK, Oldham SB y Singer FR, 1976).

Se desconoce el papel de la vitamina D en la homeostasis renal del Mg^{2+} , aunque en adultos deficientes en Mg^{2+} , se ha observado disminución de la concentración plasmática de calcitriol (Rude RK, Adams JS, Ryzen E y cols, 1985).

La calcitonina parece estimular la reabsorción de Mg^{2+} en el asa de Henle (Poujeol P, Touvy C, Roinel N y cols, 1980). La aldosterona, las catecolaminas, la PGE, la hormona de crecimiento, la hormona tiroidea, y los corticoides, disminuyen la reabsorción renal de Mg^{2+} (Massry SG y Corbun JW, 1973).

II.4) LA ENFERMEDAD MENINGOCÓCICA

II.4.1) ETIOLOGÍA:

El agente productor es la *Neisseria meningitidis*, bacteria aeróbica de 0.5-1 μ de diámetro perteneciente al del grupo de los cocos gram negativos, agrupándose en parejas (diplococos) y a veces en tétradas. La cepas patológicas poseen una cápsula de polisacáridos de elevado peso molecular que aunque tiene un escaso poder inmunógeno (Blanco Quirós A y Casado Flores J, 1999), está directamente relacionada con su poder patógeno e invasivo.

Su composición determina el serogrupo siendo los reconocidos en clínica el A, B, C, D, E 29, X, Y, Z, W-135 y L. El serogrupo A es mayoritario en el denominado cinturón Africano y el B en Europa (Chenaud M, 1984) y USA (The child day care infectious disease study group, 1984), con una incidencia del 70 % (Riedo FX, Plikatis BD, y Broome CV, 1995). El C es más raro, representando el 16 % de los casos en un estudio realizado en Francia (Chenaud M, 1984) aunque su frecuencia va aumentando (Fernandez Epifanio JL, Montes Martinez Y Agulla Budiño A y cols, 1994; Connolly M y Noah N, 1999).

Los otros serogrupos son menos frecuentes y virulentos, produciendo brotes esporádicos en algunos países. Los serogrupos E29, X, Y, Z y W135, son comunes en sujetos con déficit de properdina C₃ o componentes terminales del complemento (C₅, C₆, C₇ y C₈) (Fijen CA, Kuijper EJ, Hannema AD y cols, 1989).

Atendiendo a los antígenos no capsulares de la parte externa de la membrana celular (antígenos de tipo proteico y lipopolisacárido), existen 15 serotipos. Los 1, 2, 6, 9, 11 y 12 son antígenos proteicos, y los 4, 5 y 8 son lipopolisacáridos (Glauser MP, Zanetti G, Braumgartner JG y col, 1991). En el serogrupo B existen 15 serotipos, y seis en el C. Recientemente se han unificado las clasificaciones, determinando que en cada serogrupo existen 22 serotipos diferentes. El serotipo 2 es el principal causante de los casos que corresponden al serogrupo B (50 %), C (90 %), y la mayor parte de los serogrupos Y y W135. La mayoría de las cepas del serogrupo B presentan clones especialmente virulentos denominados ET-5 y ET-37 (Wang JF, Caugant DA, Morelli G y cols, 1993).

En nuestro país durante el período epidémico 1976-1979, el serotipo 2 representó el 14 % de 338 casos estudiados del grupo B. Entre 1978-1987 el serogrupo B fue el 91 %, representando el serotipo 2 el 17 %, y los serotipos 1, 8 y 15 el 33 %, mientras que el 48 % no fueron tipificables (Marín M y Sáez Nieto JA, 1988).

II.4.2) EPIDEMIOLOGÍA:

La enfermedad es endémica pero con brotes epidémicos cíclicos. La prevalencia de uno u otro serotipo varía según la zona geográfica, y el periodo epidémico. Se desconoce la causa, pensándose que pueda deberse, a una tendencia cíclica natural del meningococo, o a variaciones en la respuesta inmunitaria del sujeto infectado. En el caso de los serogrupos A y C, parece ser que las epidemias son producidas por el serotipo 2 (Vedros NA, 1986), y que en la enfermedad meningocócica endémica aislada, la variedad de serotipos es muy amplia (Munsford RS, Patton CM y Gorman GW, 1975). La OMS estima una incidencia anual de 70 casos por cada 100.000 habitantes, presentándose en forma esporádica, o en brotes epidémicos de aparición más o menos periódica cada 8-12 años, perdurando cada brote 4-6 años. La incidencia anual en los países nórdicos y en USA, es de dos casos por cada 100.000 habitantes y de ellos, el 90 % corresponden a niños menores de 2 años (15 casos por cada 100.000 habitantes y año en menores de un año). A partir del 4º año de vida, la incidencia desciende abruptamente hasta el noveno año, manteniéndose entonces en la tasa de dos casos por cada 100.000 habitantes (Band JD, Chamberland ME, Platt t y cols, 1983). La enfermedad es rara en niños menores de un mes, aunque también es posible (Clegg HW, Todres ID, Moylan FMB y cols, 1980). En nuestro país durante la última onda epidémica, durante el periodo 1979-1983 el 47 % de los afectados, eran menores de 5 años y el 80 % menores de 14 años. En cuanto al sexo, existe una ligera prevalencia en varones (60 %), si bien respecto a la meningococemia fulminante, es más frecuente en el sexo femenino (70 %) (Wong VK, Hitchcock W, Masson WH, 1989). La infección no epidémica es más frecuente al final del invierno y al comienzo de la primavera.

Puesto que el meningococo muere rápidamente fuera del organismo, la transmisión sólo es posible de persona a persona, es decir por contagio directo a través de las secreciones nasofaríngeas. La mayoría de las personas expuestas en vez de infectarse, son colonizadas, convirtiéndose en portadores nasofaríngeos. En los periodos interepidémicos, del 2 al 15 % de los individuos de centros urbanos, presentan meningococo en faringe de forma asintomática (Caugant DA, Kristensen BE, Føholm LO y cols, 1988), mientras que este porcentaje se eleva al 80 % durante los periodos de epidemia. En la edad pediátrica uno de cada cinco niños es portador en las épocas de endemia, subiendo a dos de cada tres en las épocas de epidemia (Moss PD, 1982). El estado de portador dura entre una y dos semanas, periodo durante el cual pueden transmitir la enfermedad. En estas semanas van generando anticuerpos específicos protectores no sólo frente al serogrupo homólogo, sino también para cepas heterólogas

mediante reacción cruzada. La mayoría de las cepas aisladas en los portadores sanos son de escasa virulencia (Bevanger L, Bergh K, Gissnas G y cols, 1998). Cerca del 50 % de los casos en contactos, aparecen dentro de la siguiente semana tras la aparición del caso índice y menos del 1 % de los portadores de cepas virulentas (ET-5 y ET-37) desarrollan la enfermedad (Caugant DA, Høiby EA, Magnus P y cols, 1994). A menudo la aparición de formas invasivas es precedida por una infección por *Mycoplasma pneumoniae* o viral, frecuentemente *parainfluenzae A* (Hubert B, Watier L, Garnerin P y cols: 1992).

En España en los últimos 40 años ha habido cuatro grandes ondas epidémicas cuyos picos máximos, aparecieron en los años 45, 64, 71 y 79, con un intervalo interepidémico de aproximadamente 10 años. En la onda de 1945, la tasa de afectación fue de 4.7/100.000, en la de 1964 fue de 4.9/100.000, en la de 1971 fue de 10.9/100.000 y en la de 1979 fue de 17.6/100.000 habitantes. Desde 1915 a 1963 la mayoría de las epidemias, fueron causadas por cepas del serogrupo A, mientras que en los casos de infecciones esporádicas interepidémicas lo fueron por los grupos C y B. En los últimos años, el grupo A ha experimentado un descenso, mientras que el B y más recientemente el C son los serogrupos predominantemente asociados con enfermedad clínica grave (Martínez MV, Barrado MJ, Martínez F, 1989).

En el año 1979 el serogrupo más frecuente fue el B (82 %), seguido del A (12 %) y del C (1 %) (Saez Nieto JA, Llacer A, Catalá F y cols, 1981). En el momento actual la frecuencia por serogrupos en España es: Grupo A: 13 %; grupo B: 84 % y grupo C: 14% siendo la frecuencia mundial del 2, 45 y 32 % respectivamente. En la última onda epidémica, durante el periodo 1979 - 1982, la incidencia según las distintas zonas geográficas fue mayor en Galicia, Asturias, Cantabria, Vascongadas, Extremadura y Murcia. En un estudio de ese periodo, los serogrupos se desglosaron así: 12 el A, 1258 el B, 154 el C, 1 el X, 2 el Z, 2 el W135 y 160 no tipificados, representando un 84 % para el serogrupo B, un 7 % para el C y un 6 % para el A (Laboratorio de Referencia de Meningococos del Centro nacional de Microbiología, Virología e Inmunología Sanitarias de Majadahonda). En un estudio realizado en Madrid durante el periodo 1986-1989 la incidencia fue del 2 % para el A, 46 % para el B, 13 % para el C y 39 % no pudieron ser serotificados. La tasa de incidencia fue en cada año del 3.13, 2.6, 1.15 y 1.8/100.000 habitantes (García Pérez J, 1990). En España la presentación de la enfermedad en la década de los 80 estaba reservada al serogrupo B (Miguel C, 1993) sin embargo en el inicio de los 90 comienza a observar una tendencia creciente al aumento de las cepas C en el oeste del país (Mateo Ontañón S, 2000).

II.4.3) FORMAS CLÍNICAS:

Se desconoce por que la infección meningocócica, se presenta bajo formas banales en algunos sujetos, mientras que en otros de lo hace de forma muy grave. No se ha podido demostrar ningún déficit inmunológico específico en relación con este tipo de evolución (Whittle HC, Werblinska J, Hassan-King y cols, 1981; Virji M, 1996), aunque al igual que en la mayoría de modelos experimentales, está relacionado con la hiperactivación por la toxina lipopolisacárida del meningococo de citokinas proinflamatorias (TNF α , IL-1 e IL-6) (Blanco Quirós A y Casado Flores J, 1999; Cohen J, 2000) y de los sistemas de coagulación, fibrinólisis, complemento, calicreinas, neutrófilos y plaquetas (DeKleijn ED, Hazelzet JA, Kornelisse RF y cols, 1998).

La deficiencia congénita de properdina puede producir formas familiares de evolución fulminante (Braconier JH, Sjöholm AG y Södeström C, 1983). Los sujetos con asplenia, esplenectomía o asplenia funcional secundaria a inmunosupresión, pueden sufrir sepsis fulminantes no sólo por neumococo (50 % de los casos), sino también por meningococo (12 - 15 %) y *Haemophilus influenzae B* (8 - 12 %) (Bonmarchand G, Humbert G, Lemeland JF y cols, 1985). Los pacientes con déficit de factores terminales del complemento, tienen un riesgo 10 veces mayor de padecer infecciones meningocócicas (Ellison RT, Kohler PF, Curd JG y cols, 1983). Suelen ser de tipo recidivante y familiar, en general poco graves y por serogrupos inhabituales (Y, Z, W135, etc) (Ross SC y Densen P, 1984). También las formas familiares y recidivantes pueden ser debidas al déficit de IgG subclase 2 (Bass JL, Nuss R, Metha KA y cols, 1983). Recientemente la alteración en la tercera vía del complemento, activada por endotoxinas vía manosa ligada a la lectina (MBL), parece ser que tiene un papel importante en el desarrollo de la enfermedad invasiva. Los homocigotos para los alelos variantes de la MBL presentan una mayor incidencia de formas invasivas (Hibbert ML, Sumiya M, Summerfield JA y cols, 1999).

II.4.3.1) No invasivas: Se expresan como infección del tracto genitourinario, gastrointestinal y conjuntival (Cerezo Pancorbo, JM, García Muñoz MT y Sanchez Badía JL, 1988). La infección faríngea también es posible, pero es difícil distinguirla de la simple colonización.

II.4.3.2) Invasivas: La enfermedad meningocócica sistémica, se manifiesta como una infección meníngea (meningitis meningocócica), o como una sepsis (sepsis meningocócica o meningococemia), según la localización predominante y constituye el agente etiológico más frecuente en nuestro medio por encima de los dos meses de edad (Casado Flores J y Blanco Quirós A, 1999). La clínica inicial es común en ambas, consistiendo en síntomas de infección

del tracto respiratorio superior con fiebre elevada (39 - 40° C), dolores articulares, mialgias, rash, cefalea y vómitos. El rash puede ser macular, petequeal, purpúrico - équimótico o necrótico, y en general se extiende rápidamente por todo el cuerpo (Marzouk O, Thompson AP, Sills JA y cols, 1991). Las petequias están presentes en el 50-60 % de los casos, con una distribución generalizada (Fernandez Gonzalez M, García Muñoz T, Velasco Díaz L y cols, 1990), predominante en tronco (por debajo de la línea mamilar) y extremidades (Baker RC, Seguin JH, Leslie N y cols 1989). Además están presentes los síntomas correspondientes a un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) de origen infeccioso (SIRS - I), definido por dos o más de los siguientes criterios: Hipertermia mayor de 38 ° C o hipotermia menor de 36 ° C; taquicardia mayor de 90 latidos/minuto o taquipnea mayor de 20 respiraciones/minuto (ambas adaptados a la edad del paciente) y leucocitosis mayor de 12.000 mm³, leucopenia menor de 4000 mm³ o índice de cayados mayor del 10 % (ACCP/SCCM,1992).

II.4.3.2.a) Meningitis meningocócica: Predominan los signos meníngeos que son muy evidentes, acompañándose en muchos casos de alteraciones del nivel de conciencia, convulsiones, y anomalías pupilares sugerentes de edema cerebral difuso o focal, con elevación de la presión intracraneal (Pollard AJ, Britto J, Nadel S y cols, 1999).

II.4.3.2.b) Sepsis meningocócica o meningococemia: Predominan los signos de endotoxemia sobre los neurológicos, aunque puede haber meningitis, generalmente incipiente. La expresión clínica puede variar, dependiendo de la precocidad del diagnóstico y de la agresividad de la infección. Al igual que cualquier paciente con sepsis, siguiendo los criterios de la Conferencia de Consenso de Expertos USA ACCP/SCCM el paciente con meningococemia puede presentar al ingreso o en la evolución los siguientes patrones: 1) Síndrome séptico: Alteración mental, hipoxemia, oliguria y acidosis láctica. 2) Shock séptico temprano: Síndrome séptico con hipotensión o relleno capilar lento, que responde a la administración de volemia o inotrópicos. 3) Shock séptico tardío: Síndrome séptico con hipotensión o relleno capilar lento que no responde a la administración de volemia o inotrópicos. 4) Síndrome de disfunción multiorgánica: Fracaso agudo y permanente (más de 24 horas) de dos o más sistemas (cardiovascular, respiratorio, renal, neurológico, hematológico, hepático e intestinal), de tal magnitud que no permite mantener la homeostasis sin una actuación terapéutica (ACCP/SCCM,1992). Los pacientes pueden fallecer por insuficiencia cardiocirculatoria irreversible, y algunos por edema cerebral de evolución fatal (Conner WT y Minielly JA, 1980).

II.4.3.2.c) Meningococemia fulminante: Este cuadro descrito ya en 1805 (Vieusseux M, 1805) y conocido también con el nombre de *púrpura fulminans*, constituye una forma de evolución hiperaguda de la enfermedad meningocócica invasiva, presentando un cuadro clínico brusco sin pródomos, de evolución muy rápida y con elevada mortalidad durante las primeras horas de ingreso. La distribución de las Petequias es siempre generalizada, con zonas cutáneas de coagulación y de sangrado que producen lesiones purpúricas y equimosis de gran extensión. Estas lesiones se atribuyeron a coagulación intracapilar y venular de las zonas subyacentes, y se relacionan con la severidad de la coagulopatía de consumo, aunque el mecanismo puede deberse, al daño celular del endotelio capilar y tejidos adyacentes por endotoxinas y sustancias proinflamatorias (Bohm N, 1982). En algunos pacientes que viven el tiempo suficiente, las lesiones purpúricas evolucionan hacia zonas de isquemia y necrosis que a menudo requieren amputación. La aparición de estas formas necróticas puede estar relacionada con una predisposición genética procoagulante (mutación A1691G en el exón 10 del factor V Leiden) (Kondaveeti S, Hibberd ML, Booy R y cols, 1999) o en una exagerada actividad antifibrinolítica (Hermans PW, Hibberd ML, Booy R y cols, 1999).

Hemodinámicamente existe un shock endotóxico refractario, secundario a un fallo miocárdico al parecer primario (Aujard Y, Azancot C, Aufrant C y cols, 1980; Boucek MM, Boerth R, Artman M y cols, 1984; Monsalve F, Rucabado L y Salvador A, 1984), asociado a un síndrome de escape capilar de fluidos (Mercier J, Beaufile F, Hartmann J y cols, 1988). En estudios necrópsicos, se ha encontrado infiltración bacteriana y leucocitaria del miocardio y del sistema de conducción, que puede explicar el fracaso miocárdico (Bohm N, 1982). La disfunción ventricular se ha atribuido a factores que deprimen la función miocárdica como la interleuquina 1 β o el TFN α (Kumar A Thota V, Dee L y cols, 1996, Joe EK, Schussheim AE, Longrois D y cols, 1998). Estudios recientes indican que la elevación de la proteína cardíaca específica troponina I encontrada en niños con meningococemia (Thiru Y, Pathan N, Bignall S y cols, 2000) sugiere la destrucción de tejido miocárdico, posiblemente debido a fenómenos de tipo isquémico relacionados con el shock meningocócico (Briassoulis G, Nerigolu M, Zavras N y cols, 2001).

La mayoría de los pacientes, fallecen en pocas horas a pesar del tratamiento agresivo del shock. Se desconoce porqué algunos pacientes desarrollan esta evolución sobreaguda. Inicialmente se pensó que el cuadro se debía a una insuficiencia adrenocortical aguda, el llamado síndrome de Waterhouse-Friderischen (Waterhouse R, 1911; Friderischen C, 1918), consistente en una hemorragia masiva y bilateral de las glándulas suprarrenales, hallazgo relativamente frecuente en la necropsia (Stiehm ER, Damrosch DS, 1966). En pacientes vivos

se desconoce la incidencia real, pero puede detectarse mediante ecografía (Samaik AP, Sanfilippo DJ, Slovis TL, 1988; Enriquez G, Lucaya P, Dominguez P y cols, 1991; Agraharkar M, Fahlen M, Siddiqui M y cols, 2000). Los pacientes con shock endotóxico tienen insuficiencia suprarrenal relativa (Rothwell PM, Udwadia ZF y Lawler PG, 1991) y en algunos estudios realizados en pacientes con meningococemia, se han encontrado niveles séricos de cortisol bajos (Enriquez C, Lucaya P, Dominguez P y cols, 1991; Joosten KF, Kleijn, ED, Westerterp M y cols, 2000; Kleijn, ED, Joosten KF, Rijn B y cols, 2002), sin llegar a cifras compatibles con insuficiencia corticosuprarrenal (Riordan FA, Thomsom AP, Ratcliffe JM y cols; 1999). De hecho en la meningococemia fulminante, la terapia sustitutiva con hidrocortisona o metilprednisolona a dosis farmacológicas no revierte el shock, ni aumenta la supervivencia (Ackerman AD, 1992).

Debido a la similitud de los cambios histopatológicos, algunos autores proponen como mecanismo fisiopatológico, una reacción de Sanarelli-Schwartzman, tal como se produce en el animal de experimentación (Spicer TE y Rau JM, 1978; Darmstadt GL, 1998), pero esta hipótesis no es aceptada mayoritariamente. La opinión más generalizada es que se debe a un colapso cardiovascular secundario a endotoxemia. La inyección en animales de altas dosis de endotoxina de meningococo, produce un síndrome muy similar (DeKleijn ED, Hacezet JA, Kornelisse RF y cols, 1998), pero se desconoce el mecanismo que condiciona una progresión tan rápida con aparición de las lesiones cutáneas típicas, ya que ambos hechos no ocurren cuando se administran endotoxinas derivadas de gérmenes entéricos gram negativos. Se ha sugerido que un déficit adquirido de proteína C y S, pudiera ser la causa de que ciertos niños con meningocemia, desarrollen la forma fulminante (Powers D, Rogers Z, Patch M y cols, 1989; Faust SN, Levin M, Harrison OB y cols, 2001). La liberación de TNF en respuesta a las endotoxinas varía según el individuo (Wesdentorp RG, Langermans JA, de Bel CE y cols, 1995). Un estudio realizado en pacientes con meningococemia y en sus progenitores ha demostrado que las familias con escasa producción de TNF- α tienen un riesgo diez veces superior de padecer meningococemia fulminante y 20 veces más si tienen una elevada producción de IL-10 (Wesdentorp RG, Langermans JA, Huizinga TW y cols, 1997). Es muy probable que la evolución hacia la púrpura fulminans, dependa de factores genéticos reguladores de la producción de citokinas y de sus consecuencias sobre la modulación de la respuesta inflamatoria.

II.4.4) LABORATORIO:

Las alteraciones analíticas dependen de la severidad del cuadro. La fórmula hemática muestra

leucocitosis con desviación a la izquierda, aunque en las formas graves hay leucopenia. La velocidad de sedimentación está elevada o es inferior a 10 mm/hora en las formas graves. La coagulación está alterada con hipotrombinemia, cefalina alargada, productos de degradación de la fibrina elevados, disminución del fibrinógeno, antitrombina III y plaquetopenia (Sanchez Miralles A, Reig Sáenz R, Marco Vera P y cols, 2002), cuadro compatible con coagulopatía de consumo (CID) en las formas graves, y en las más leves, plaquetopenia moderada con hipotrombinemia, sin aumento de los productos de degradación de la fibrina.

Las alteraciones bioquímicas consisten en elevación de la urea y creatinina (debido inicialmente a insuficiencia renal aguda de tipo prerrenal por hipovolemia) con calcio sérico normal o disminuido (en las formas graves) y fósforo normal o bajo.

Desde el punto de vista endocrinológico, los pacientes que sobreviven muestran niveles moderadamente elevados de ACTH y muy elevados de cortisol, mientras que los que fallecen presentan niveles de ACTH muy elevados e inapropiadamente bajos de cortisol (Riordan FA, Thomsom AP, Ratcliffe JM y cols, 1999; Joosten KF, Kleijn, ED, Westerterp M y cols, 2000). Esto puede deberse en algunos pocos casos a insuficiencia adrenocortical secundaria a hemorragia suprarrenal, aunque los pacientes con cortisol disminuido están lejos de llegar a cotas compatibles con insuficiencia suprarrenal (Riordan FA, Thomsom AP, Ratcliffe JM y cols, 1999). Se ha postulado una disminución de la sensibilidad de los receptores suprarrenales al estímulo de la ACTH, mediada por el $\text{TNF-}\alpha$ (Jaatela M, Ilvesmaki V, Voutilainen R y cols, 1991) o por una familia de péptidos (corticostatinas) generados durante la sepsis (Salem M, Tainsh RE, Bromberg J y cols, 1994) y en consecuencia, una disminución de la producción de cortisol.

En la meningitis meningocócica el líquido cefalorraquídeo (LCR) muestra pleocitosis polimorfonuclear, con hiperproteínorraquia e hipoglucorraquia. En la meningococemia es normal o con escasa pleocitosis, apareciendo en la evolución un patrón bioquímico de meningitis bacteriana. En el líquido cefalorraquídeo y en el raspado de las lesiones purpúricas (Goodal HD, 1982) pueden identificarse diplococos gram negativos. El cultivo de meningococo en el LCR, sangre o ambos proporciona el diagnóstico etiológico en el 54 % (García Pérez J, 1990) - 59.2 % de los casos (Loscertales Abril M, Ruiz Extremera AJ, Ibarra I y cols, 1991), si bien el diagnóstico de presunción por la clínica es muy fiable y a veces el único disponible. La reacción de polimerasa en cadena puede ser un buen método de identificación del genoma del meningococo en los pacientes que han recibido antibióticos (Kaczmarek EB, Ragunathan PL, Marsh J y cols, 1998).

II.4.5) DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL:

La meningococemia puede confundirse con entidades infecciosas que presentan fiebre y petequias, tales como la sepsis por *Haemophilus influenzae tipo B*, infecciones por enterovirus, *Mycoplasma pneumoniae*, virus de Epstein-Barr, rickettsiosis e infección por citomegalovirus, así como entidades no infecciosas (púrpura de Schonlein-Henoch y púrpura trombocitopénica idiopática). La distribución de las petequias por debajo de la línea mamilar y/o en extremidades (Baker RC, Seguin JH, Leslie N y cols, 1989), o generalizada (Fernandez Gonzalez M, Garcia Muñoz T, Velasco Díaz L y cols, 1990) junto con fiebre elevada ($>38.5^{\circ}\text{C}$), y parámetros analíticos alterados (recuento leucocitario y de cayados, VSG, proteína C reactiva, coagulación o LCR) son altamente sugestivos de infección bacteriana invasiva bien por meningococo (en nuestro medio) o por *Haemophilus influenzae B* (Soult Rubio JA, Navarro González J y Olano Claret P, 1992; Baker RC, Seguin JH, Leslie N y cols, 1989).

En las formas leves de meningococemia, el diagnóstico sólo es posible mediante la identificación bacteriológica del agente en sangre y/o líquido cefalorraquídeo (cultivo, test de detección antigénica, o gram), o en las lesiones purpúricas (tinción directa). En las formas graves de sepsis meningocócica, el shock refractario y la aparición de la púrpura y equímosis típicas, excluye muchas de las entidades mencionadas y el diagnóstico clínico, tiene más posibilidades de confirmación bacteriológica.

La forma de meningococemia fulminante es característica del *N. meningitidis*, pero el *Haemophilus influenzae tipo B* puede producir un cuadro séptico agudo con letargia, shock, coagulopatía de consumo y rash indistinguible de la meningococemia, si bien la aparición de púrpura asociada a petequias es mucho más frecuente en la meningococemia (83%) que en la sepsis por *Haemophilus influenzae tipo B* (16 %) (Jacobs RF, Hsi S, Wilson CB y cols, 1983).

Más raramente en sujetos asplénicos, esplenectomizados o durante la asplenia funcional del período postrasplante tardío (trasplante de medula ósea), el neumococo puede producir un cuadro similar al de la meningococemia fulminante (Bonmarchand G, Humbert G, Lemeland JF y cols, 1983). En ocasiones la sepsis por estafilococo, bacilos gram negativos (Murray HW, Tuazon CU y Shegren JN, 1977), y estreptococo beta hemolítico (Issacman SH, Heroman WM y Ligthsey AL, 1984), pueden dar un cuadro parecido.

II.4.6) PRONÓSTICO:

La mortalidad global de la enfermedad meningocócica oscila entre el 5 y el 10 % (Havens PL, Garland JS, Brook MM y cols, 1989; Martínez MV, Barrado MJ y Martínez F, 1989; Maraví - Poma, E, Maynar Moliner Y, Jiménez Urrea y cols, 1996; Kirsch RA, Barton RP,

Kitchen J y cols, 1996). Cuando se presenta como meningococemia con shock y coagulopatía de consumo, la mortalidad aumenta oscilando entre el 20 y el 40 % (Havens PL, Garland JS, Brook MM y cols, 1989; Duncan A, 1997), llegando hasta el 43 % cuando hay disfunción miocárdica (Boucek MM, Boerth RC, Artman M y cols, 1984). En un estudio en 83 niños realizado entre 1979 y 1984, la mortalidad con cinco criterios de Stiehm fue del 50 %, del 23.5 % con cuatro y del 18.5 % con tres (mortalidad del 85 % según Stiehm y Damrosch en 1966) (Casado J, 1986). Un estudio realizado en 170 niños mostró una letalidad global del 16.5 % (Loscertales Abril L, Ruiz Extermiera JA, Ibarra de la Rosa I y cols, 1991), y recientemente se estima que la rápida transferencia a una unidad de críticos puede rebajar la mortalidad hasta el 5 % (Levin M, Galassini R, DeMunter C y cols, 1998).

Dado que entre el 10 y el 20 % de los casos, pueden fallecer en las primeras horas que siguen al ingreso, numerosos estudios han intentado definir que parámetros pueden identificar los pacientes susceptibles de evolución fatal, a fin instaurar anticipadamente medidas terapéuticas, que si son aplicadas tardíamente no serían eficaces. Se han confeccionado escalas que puntúan la intensidad de diversos datos clínicos y analíticos, para identificar que factores influyen más en el pronóstico. El primero y más conocido de los trabajos referentes a los factores pronósticos en la meningococemia, fue diseñado por Stiehm (Stiehm ER y Damrosch DS, 1966). Estudios posteriores han intentado mejorar el valor predictivo de estos factores añadiendo, nuevos parámetros o valorando de modo distinto los originales (Leclerc F, Buescart R, Guillois B y cols, 1985; Casado Flores 1986; Emparanza JI, Adamiz-Echevarria L, Perez-Yarza E y cols, 1988). La inclusión de la escala de Glasgow como parámetro (Sinclair JF, Skeoch CH y Hallwoth D 1987) ha demostrado su utilidad (Thompson A, Sills A, Hart A, 1991; Castellanos-Ortega A, Delgado-Rodríguez M, 2000).

Otros autores han relacionado con mal pronóstico, la asociación de coma y shock (mortalidad del 93 %) (Lewis LS, 1979), la presencia al ingreso de obnubilación o coma (mortalidad del 83 %) (Tesoro LJ y Selbst SM, 1991) o factores tales como hipotermia, convulsiones, shock, leucocitos periféricos inferiores a $5.000/\text{mm}^3$ y plaquetas inferiores a $100.000/\text{mm}^3$ (Wong VK, Hitchcock W y Mason WH, 1989).

En cuanto a la predicción de la gravedad del cuadro, entendiendo como tal la aparición de SDMO, un estudio en 86 niños, mostró que la aparición de: shock, recuento de leucocitos periféricos inferior a 10.000 y coagulopatía solos o combinados, se asoció siempre con SDMO. En este grupo, la predicción de mortalidad utilizando el score PRISM II (Pollack MM, Ruttiman UE y Geston PR, 1988) alcanzó una especificidad del 100 % con una sensibilidad del 67 %, cuando el cálculo del PRISM II superaba el 50 % (Algren JT, Lal S, Cutliff SA y cols, 1993). La supervi-

vencia superior a 12 horas una vez iniciado el tratamiento, constituye un índice de buen pronóstico (Bermúdez de la Vega JA, Gómez Calzado A, Sobrino Toro M y cols, 1993). La infección por los serogrupos C y B, es habitualmente más grave que la del A. También se ha relacionado con un peor pronóstico, la presencia de eosinófilos en la fórmula hemática, junto con niveles bajos de cortisol (evidencia de fallo de la función adrenocortical), edad inferior a dos años, niveles de TNF α , IL-1 e interferón (Girardin E, Grau GE, Dayer JM y cols, 1988) y niveles de endotoxinas circulantes superiores a 0.6 ng/ml (Loscertales Abril L, Ruiz Extremera A, Rodríguez Contreras R y cols, 1991). La validación más actual de algunos de los mencionados escores, señala que el PRISM II y el Glasgow Meningococcal Septicemia Prognostic Score, son los de mejor valor predictivo (Castellanos-Ortega A, Delgado-Rodríguez M, 2000). Los factores pronósticos de Stiehm junto con otros más recientes se muestran en el Cuadro I.

CUADRO I: FACTORES PRONOSTICOS EN LA SEPSIS MENINGOCÓCICA

STIHEM Y DAMROSCH (1966)		EMPARANZA JI (1988)	
1) Tiempo aparición petequias hasta el ingreso ≤ 12 horas		PARÁMETRO	PUNTUACIÓN
2) Shock o TAS (*) ≤ 70 mmHg		Sexo: Niño	0
3) Ausencia de meningitis (LCR < 20 células/mm ³)		Niña	1
4) Ausencia de leucocitosis o $< 10.000 / \text{mm}^3$		Púrpura: Ausente	0
5) VSG < 10 mm/hora		Presente	1
\geq Cuatro criterios: Mortalidad 100 %		Coma: Ausente	0
\geq Tres criterios: Mortalidad 85 %		Glasgow < 8	1
\leq Dos criterios: Mortalidad 10 %			
		$Y = - 4.764 * \text{coma} + 0.443 * \text{EB} - 0.00001 * \text{plaquetas} + 0.007 * \text{glucosa} - 1.342 * \text{T}^\circ + 0.0001 * \text{L. periféricos} - 2.548 * \text{sexo} - 4.075 * \text{púrpura} - 0.0003 * \text{L. LCR} + 59.778$	
		Y : Valor [+]: Supervivencia 100 % - Valor [-]: Mortalidad 91 %	

LECLERC F (1985)		GLASGOW MENINGOCOCCAL SEPTICEMIA PROGNOSTIC (1991)	
Edad: < 1 año: 1	Kalemia: < 5 mEq/l: 0	PARÁMETRO	PUNTUACIÓN
1-2 años: 2	> 5 mEq/l: 1	TAS (*) : (> 4 a: < 85 mm Hg); (< 4 a: < 75 mm Hg)	3
> 2 años: 3		T° Diferencial piel / recto: $> 3^\circ \text{C}$	3
Meningismo: Presente: 0	Plaquetas: > 100.000 : 0	Glasgow < 8 ; Disminución ≥ 3 puntos en 1 h	2
Ausente: 1	< 100.000 : 1	Cualquier deterioro previo en la escala	3
Leucocitos: > 10.000 : 0; < 10.000 : 1		Ausencia de meningismo:	1
		Rash purpúrico y/o equimosis extensas:	1
		Exceso de bases: $> - 8$	1
$Y = -(1 * \text{edad}) + (1.7 * K) + (0.7 * \text{leucocitos}) - (1.3 * \text{meningismo}) + (1 * \text{Plaquetas} + 1.9)$			
$Y = > 0$: Supervivencia = 91%; < 0 : Mortalidad = 87%			

CASADO J (1986)	
A: TPO PROTROMBINA (%)	C: PDF: Negativos = 0
B: VSG 1ª HORA	$< 10 \mu\text{g/ml} = 1$
D: NEUTROFILOS TOTALES (mm3)	$0 - 40 \mu\text{g/ml} = 2$
E: EXCESO DE BASES + 27	$> 40 \mu\text{g/ml} = 3$
F: HORAS DE PETEQUIAS AL INGRESO	
$R = (0.0342 * A) + (0.0404 * B) - (0.4149 * C) + (0.00005 * D) + 0.04708 * E + (0.0373 * F) - 3.2048$	
$R \geq 0.67585$: Supervivencia 100 %; $R \leq -2.38800$: Mortalidad 100 %	

(*) TAS: Tensión arterial sistólica

II.4.7) TRATAMIENTO:

II.6.7.1) Etiológico: El tratamiento específico clásico es la penicilina a dosis altas (250.000 u/kg/día por vía intravenosa, cada 4 horas) y en caso de alergia a la penicilina, cloranfenicol o eritromicina. La impresión clínica de que el empleo de penicilina a dosis elevadas, puede agravar el cuadro debido a la liberación masiva de endotoxinas por lisis masiva del meningococo (reacción de Jarish-Herxheimer) (Brycesson AD, 1976), es un problema aun sin resolver. Algunos autores no encuentran elevación de las endotoxinas tras la administración de antibióticos (Brandtzaeg P, Kierulf P, Gaustad P y cols, 1989), aunque otros estudios han indicado lo contrario (Shenep JL, Flynn PM, Barret FF y cols, 1988). No obstante nunca se ha podido confirmar clínicamente (Prins JM, Speelman P, Kuijper EJ y cols, 1997).

El diagnóstico etiológico al ingreso no es siempre factible, existiendo la posibilidad de que otras bacterias (*Streptococcus neumoniae*, *Staphylococcus aureus* y gérmenes gram negativos) puedan producir un síndrome similar (Pollard AJ, Britto J, Nadel S y cols, 1999). Además la reciente aparición de cepas con baja sensibilidad a la penicilina, y quizás en un futuro resistentes (Sanfeliú Sala I, Juncosa Morros T, Latorre Ontín C y cols, 1988), apoyan el tratamiento inicial con cefalosporinas de tercera generación, hasta la identificación bacteriológica y el antibiograma (Martin E, Hohl P, Guggi T y cols, 1990, Bingen E, 2000). Se ha observado menor mortalidad y morbilidad, en los niños que han recibido tratamiento antibiótico empírico con amoxicilina o eritromicina, por infección respiratoria superior de probable etiología bacteriana, y que posteriormente fueron hospitalizados, al perfilarse el diagnóstico de enfermedad meningocócica (García Muñoz MI, Espinosa Pérez J, Franganillo A y cols, 1986). Dado que la mejor manera de prevenir la activación de los mecanismos inductores de los fenómenos proinflamatorios que conducen al desarrollo de las formas más graves, es la instauración precoz de una antibioterapia adecuada, se aconseja en los casos en los que se sospeche la enfermedad, comenzar el tratamiento ambulatoriamente con penicilina parenteral vía intramuscular (Cartwright K, Reilly S, White D, Stuart J, 1992).

II.4.7.2) Sintomático:

II.4.7.2.a) Shock: Se instaurará una línea venosa central para la administración de medicación y medición de la presión venosa central. Aunque la tensión arterial puede en principio monitorizarse de forma incruenta, en aquellos pacientes en los que la valoración pronóstica así lo aconseje, debe canalizarse una arteria para monitorización continua de la tensión arterial y extracción de gasometría. El tratamiento incluye expansión con cristaloideos y/o coloides y

administración de inotrópicos. Puede ser necesario aportar grandes volúmenes debido a escape vascular por daño endotelial (Perrotin D, Chouet P, Ginies G y cols, 1980; Mercier JC, Beaufils F, Hartmann JF y cols, 1988). El empleo de plasma como expansor debe ser restringido, a no ser que exista coagulopatía de consumo severa ya que estudios recientes lo asocian a una mayor mortalidad (Busund R, Straume B y Revhaug A, 1993). Como apoyo cardiocirculatorio se emplea dopamina asociada a dobutamina o norepinefrina.

El empleo de corticoides está en constante controversia. No hay evidencia clara de que puedan influir en la evolución de la enfermedad o mejorar la situación hemodinámica (Lefering R y Neugebauer EA, 1995), incluso pueden ser perjudiciales (Cronin L, Cook DJ, Carlet J y cols, 1995). Recientemente se ha ensayado hidrocortisona a dosis suprafisiológicas en pacientes con shock séptico tardío o dependiente de drogas presoras, obteniéndose una reducción significativa del tiempo de tratamiento con inotrópicos. Se piensa que el efecto se basa en una resistencia periférica a los corticoides y no a insuficiencia suprarrenal (Bollaert PE, Charpentier C, Levy B y cols, 1998, O'Brien K y Morton NS, 1998).

II.4.7.2.b) Coagulopatía de consumo: No existe otro tratamiento que el del proceso desencadenante (infección y shock). Se administrará plasma fresco congelado y plaquetas si los parámetros de coagulación están muy alterados o hay sangrado. Además normaliza los niveles de antitrombina III y de proteína C, aunque la corrección de estas alteraciones no parece haber mejorado el pronóstico de la enfermedad (Rivard GE, David M, Farrel C y cols, 1995). La heparinización no aporta ningún beneficio, ni sirve para el control de la coagulopatía, pudiendo además favorecer el sangrado gastrointestinal (Fenstein DI, 1982; Kuppermann N, Inkelis S y Saladino R, 1994).

II.4.7.2.c) Síndrome del distres respiratorio del adulto (SDRA): Los pacientes más graves pueden desarrollar edema pulmonar no cardiogénico, debido a la lesión del endotelio alveolocapilar, y facilitado por la sobrecarga de volumen debida a la expansión (Hopkins RL, Levine SD, 1988) al que puede añadirse edema cardiogénico por fallo miocárdico. El tratamiento consiste en ventilación mecánica y presión positiva al final de la espiración. En todo paciente con meningococemia en shock refractario o con meningococemia fulminante, debe instaurarse muy precozmente el tratamiento con ventilación mecánica que va a facilitar el manejo del shock y permitir un tratamiento anticipado y menos agresivo del SDRA. En casos refractarios y con grave deterioro hemodinámico puede ser útil el soporte hemodinámico mediante circulación extracorpórea (Beca J y Butt W, 1994; Goldman AP, Kerr SJ, Butt W y cols, 1997).

II.4.7.2.d) Edema cerebral: Su sospecha implica la monitorización de la presión intracraneal, y la instauración de medidas para evitar elevaciones agudas.

II.4.7.2.e) Necrosis cutánea distal: Las zonas de equimosis intensa pueden evolucionar a necrosis tisular, produciéndose a veces a pérdida de porciones distales de los miembros. Para revertir las alteraciones microcirculatorias de la zona afecta, se ha ensayado uroquinasa (Bentegat J y Guerin-Darmendrail V, 1981), combinada con vasodilatación mediante nitroprusiato (DeVictor D, Checoury A, Fries F y cols, 1980), y también vasodilatación local mediante bloqueo simpático epidural caudal o lumbar (Tobias JD, Haun SE, Healfer M y cols, 1989; Anderson CTM, Berde CB, Sethna NF y cols, 1989), o con nitroglicerina tópica (Meyer MT, Iratuzta JE e Tizibikian H, 1999; Iratuzta J, Jarrel J, Portillo A y cols, 1998). También se ha empleado oxígeno hiperbárico en púrpura fulminans secundaria a *Haemophilus influenzae* B (Dollberg S, Nachum Z, Klar A y cols, 1992).

II.4.7.3) Otras modalidades terapéuticas: Se ha postulado que la extracción de endotoxinas, complemento activado y otros mediadores, tal vez pueda mejorar el pronóstico en los casos más graves. En general todos los procedimientos que se citan a continuación proceden de trabajos preliminares, pendientes de estudios controlados confirmatorios. Inicialmente se utilizó exanguinotransfusión (Ravoussin JJ, Freycon F, Sassolas F y cols, 1979) y más recientemente técnicas de filtrado plasmático. La plasmaféresis corregiría el déficit de factores de coagulación y restauraría el equilibrio en la fibrinólisis (Scharfman WB, Tillotson JR, Taft EG y cols, 1979; Drapkin MS, Wisch JS, Gelfand JA y cols, 1989). También se ha combinado con leucoaféresis (Bjorvatn B, Bjertnaes I, Fadnes HO y cols, 1984, Westendorp RG, Brand A, Haanen J y cols, 1992). La depuración de endotoxinas mediante hemocarboxperfusión (absorción por carbón activado), se basa en la similitud química entre las endotoxinas de las bacterias gram negativas, y los lipopolisacáridos, y ha sido empleada en Europa del Este con algún éxito (Serkov VF y Sorokin VY, 1988). La hemofiltración veno-venosa permite depurar citokinas circulantes (IL-1 y TNF- α) (Bellono R, Tripping P y Boyce N, 1993) y aplicada como tratamiento adicional del SDMO o de la insuficiencia renal, pudiera ser de utilidad (Barzilay E, Kessler B, Berlot G y cols, 1989, Kumar A, Kanagasundaram NS, Collins TA y cols, 1998), aunque no se ha demostrado su efectividad (Best C, Walsh J, Sinclair J y cols, 1996).

Las especiales condiciones de la meningococemia como modelo terapéutico (Girori BP, 2000), han promovido la utilización de terapias antiinfecciosas basadas en la modulación de la respuesta inflamatoria (Leclerc F, Leteurtre S, Cremer R y cols, 2000). Los estudios efectuados para demostrar la utilidad de la neutralización de los mediadores circulantes mediante anticuerpos monoclonales anti TNF- α (Exley AR, Cohen J, Buurman W y cols, 1990), no son concluyentes ya que la aplicación de esta terapia, ha de ser muy precoz para que sea efectiva.

Estudios más recientes no han podido demostrar disminución en la mortalidad ni en la morbilidad (Abraham E, Anzueto A, Gutierrez F y cols, 1998). Los anticuerpos antiendotoxina (HA-1A) no han sido efectivos (Derx B, Wites J, McCloskey R y cols, 1999), pudiendo incluso aumentar la mortalidad (Bone RC, Balk RA, Fein AM y cols, 1995). La inhibición de la ciclooxigenasa con ibuprofeno frenando la liberación de eicosanoides, no ha tenido incidencia sobre la supervivencia en pacientes con sepsis (Bernard GR, Wheeler AP, Russel JA, 1997).

La proteína C activada es una glucoproteína con propiedades anticoagulantes y poder fibrinolítico que está disminuida en los pacientes con meningococemia (Faust SN, Levin M, Harrison OB y cols, 2001). La administración de concentrados de proteína C ha sido empleada en niños (Rivard G, David M y Farrell C, 1995) y en adultos con meningococemia (Rintala E, Seppälä OP, Kotilainen y cols, 1998; Smith OP, Withe B, Vaughan D y cols, 1997), pero incrementa el riesgo de sangrado. El activador del plasminógeno tisular puede mejorar la perfusión y la hemodinámica en pacientes con meningococemia aunque existe riesgo de hemorragias (Zenz W, Muntean W, Gallistl S y cols, 1995; Aiuto LT, Barone SR, Cohen PS y cols, 1997) y faltan estudios más amplios.

II.4.8) COMPLICACIONES Y SECUELAS:

II.4.8.a) Complicaciones: Los pacientes con meningococemia o meningitis meningocócica, pueden presentar artritis (Inocencio Arocena J, Morena Pardo ML, Prado Bueno R y cols, 1988), gastroenteritis (Werne CS, 1984) y neumonía con o sin derrame pleural. Entre el 3 % y el 5 % pueden desarrollar miocarditis en el transcurso de la primera semana de evolución (Detsky AS, 1993). Probablemente es secundaria a una reacción de hipersensibilidad, aunque se ha relacionado con la infiltración bacteriana y leucocitaria del miocardio y el sistema de conducción (Bohm N, 1982). También puede haber arritmias y pericarditis con derrame, pero raramente se produce taponamiento o necesita drenaje. La aparición de miocarditis-pericarditis, no está relacionada con la gravedad de la meningococemia.

II.4.8.b) Secuelas: Algunos pacientes presentarán hipoacusia. En una serie de 75 pacientes, la incidencia fue del 9 % en los pacientes más graves que sobrevivieron (Edwards MS y Baker CJ, 1991). En un estudio reciente realizado en nuestro país en niños con meningitis meningocócica, la incidencia de hipoacusia fue del 2 %, y se encontraron alteraciones electroencefalográficas sin clínica en el 57.6 %. Ninguno de los pacientes que recibió corticoides mostró hipoacusia, mientras que esta fue patente el 4.3 % de los que no recibieron corticoides (Palomeque Rico, A,

Pastor Durán X, Morelló A y cols, 1993). También son posibles lesiones isquémicas, consistentes en necrosis cutáneas, amputaciones distales de los miembros y lesiones óseas epífisio-metafisarias de origen isquémico, que se manifiestan meses o años más tarde (Robinow M, Johnson F, Nanagas MT y cols, 1983; Duncan JS y Ramsay LE, 1984).

II.4.9) PROFILAXIS:

II.4.9.a) Antibioterapia: La erradicación de cepas virulentas puede prevenir la aparición de la enfermedad. Es en los contactos de pacientes con enfermedad evolutiva y en los portadores, en los que se debe hacer antibioterapia profiláctica (Schwartz B, 1991). Se considera que en los contactos del medio familiar y escolar tienen un riesgo 1000 veces mayor de desarrollar una infección invasiva que la población general (Cooke RP, Rjordan Y, Jones DM y cols, 1989) y de 50 veces en los que están en edad preescolar (De Wals P, Hertoghe L, Borlée-Grimée y cols, 1981). Los contactos familiares y comunitarios tipo guardería o escuela (compañeros más próximos), deben ser tratados profilácticamente con rifampicina, 20 mg/kg/día repartida en dos tomas durante dos días (Band JD, Chamberland ME, Platt T y cols, 1983) o ceftriaxona (Schwartz B, Al-Tobaiqui A, Al-Ruwais A y cols, 1988). El peligro de transmisión desaparece a las 24 horas de tratamiento y la erradicación de los portadores es sumamente eficaz (Calle Puro EM, Moreno Fernández L, Peralta M y Rey Calero J, 1993).

II.4.9.b) Vacunación: Es sin duda la mejor prevención. Desde los años 60 se han desarrollado vacunas no conjugadas a partir de la cápsula de los serogrupos A y C. Existen vacunas polivalentes para los serogrupos A, C, W135 e Y (Lepow ML, Beeler J, Randolph M y cols, 1986), pero no generan inmunidad en la población inferior a los dos años de edad. Desde hace poco tiempo se dispone de una vacuna polisacárida conjugada con una proteína para el meningococo del serogrupo C y que confiere protección por debajo de los dos años (Maiden MC y Spratt BG, 1999). La determinación completa del genoma de las cepas de los serogrupos A (Parkhill J, Achtman M, James KD y cols, 2000) y B (Tettelin H, Saunders HJ, Heideberg J y cols, 2000) permitirá identificar las secuencias proteicas inductoras de respuesta inmunológica para la elaboración de una vacuna eficaz.

OBJETIVOS

-. OBJETIVOS .-

I) MODELO PATOLÓGICO

La elección de la enfermedad meningocócica invasiva para el estudio de la hipocalcemia y la hipofosforemia en la sepsis y el shock endotóxico, garantiza un número suficiente de pacientes y una patología homogénea.

El curso sobreagudo de la enfermedad en un niño previamente sano, con aparición ya desde el momento del ingreso de hipocalcemia y/o hipofosforemia, reduce al mínimo las variaciones en estos iones producidas por administración de fármacos habitualmente utilizados en pacientes críticos (infusión de expansores y hemoderivados, fenitoína, cimetidina, beta adrenérgicos, diuréticos), o por complicaciones evolutivas (hipoproteinemia, hipomagnesemia, insuficiencia renal, insuficiencia hepática, pancreatitis) que pueden provocar la aparición de hipocalcemia o hipofosforemia en un paciente crítico dado.

Además este modelo patológico elimina factores que pueden estar presentes en pacientes críticos con enfermedades crónicas o largas estancias hospitalarias (desnutrición, administración prolongada de fármacos, insolación escasa, y la propia enfermedad de base) que pueden alterar "per se" los niveles séricos de Ca^{2+} y Pi, o influir en la regulación fisiológica del eje PTH-Vitamina D.

II) ESTUDIO DEL CALCIO SÉRICO:

El nivel del calcio sérico, su relación con la enfermedad meningocócica y la respuesta del eje PTH – Vitamina D a las variaciones de la calcemia serán estudiadas a fin de :

- 1) Establecer la incidencia y la intensidad de la hipocalcemia en la sepsis y el shock endotóxico secundarios a enfermedad meningocócica invasiva.
 - 2) Averiguar si la hipocalcemia influye sobre la expresión clínica, la respuesta hemodinámica y el pronóstico de la enfermedad.
 - 3) Investigar el mecanismo patogénico de la hipocalcemia.
-

III) ESTUDIO DEL FÓSFORO SÉRICO:

El nivel del fósforo sérico, su relación con la enfermedad meningocócica, con las variaciones de la calcemia y la respuesta del eje PTH-Vitamina D serán estudiadas fin de :

- 1) Establecer la incidencia y la intensidad de la hipofosforemia la sepsis y el shock endotóxico secundarios a meningococemia.
- 2) Averiguar si la hipofosforemia influye sobre la expresión clínica, la respuesta hemodinámica y el pronóstico de la enfermedad.
- 3) Investigar el mecanismo patogénico de la hipofosforemia.

PACIENTES Y MÉTODOS

-. PACIENTES Y MÉTODOS .-

I) PACIENTES:

Comprende un conjunto de 70 niños ingresados en Cuidados Intensivos por sospecha clínica de enfermedad meningocócica invasiva (EMI) entre los años 1986 y 1992. En un estudio preliminar se analizó un primer grupo de 31 niños y 18 meses más tarde, un segundo de 39.

I.1) Grupo I:

I.1.1) Grupo patológico I: Corresponde a 31 niños ingresados entre julio de 1986 y abril de 1987, con edades comprendidas entre nueve meses y 10 años (3 años y 11 meses \pm 2 años y 8 meses). Respecto al sexo, 13 eran niños (42 %) y 18 niñas (58 %).

I.1.2) Grupo control I: Se seleccionaron 54 niños con patología quirúrgica banal (fimosia, hernia inguinal, hidrocele y estrabismo), sanos desde el punto de vista médico. Ninguno estaba recibiendo tratamiento farmacológico de manera aguda ni crónica. La edad fue de uno a 11 años (5 \pm 2 años) y en cuanto al sexo, 33 fueron niños (61 %) y 21 niñas (39 %).

I.2) Grupo II:

I.2.1) Grupo patológico II: Corresponde a 39 niños ingresados entre abril de 1990 y febrero de 1992. La edad estaba comprendida entre seis meses y catorce años (4 años \pm 3.5 meses). Respecto al sexo, 22 eran niños (56 %), y 17 niñas (44 %).

I.2.2) Grupo control II: Se seleccionaron 58 niños de características similares a las del grupo control I. La edad de los pacientes fue de 8 meses a 14 años (6 \pm 4 años) y en cuanto al sexo, 21 fueron niños (36%) y 37 niñas (64 %).

II) MÉTODOS:

II.1) Clínicos:

La sospecha clínica de enfermedad meningocócica invasiva se estableció cuando el niño presentaba una temperatura superior a 38.5 ° (axilar) o 39 ° (rectal), asociada a exantema petequeial (preferentemente por debajo de la línea mamilar), púrpura, equímosis o necrosis. En el momento del ingreso se monitorizó la frecuencia cardíaca, electrocardiograma, frecuencia respiratoria, pulsioximetría, tensión arterial, tiempo de relleno capilar, diuresis, temperatura axilar

y la extensión-progresión de las lesiones cutáneas. En los pacientes que presentaban shock al ingreso o durante la evolución se utilizaron técnicas invasivas de monitorización: Cateterización venosa (subclavia o femoral) para presión venosa central, y arterial (radial o femoral) para tensión arterial y gasometría. Se procedió también a sondaje vesical para control de diuresis horaria. Se realizó evaluación ecocardiográfica (Modo M y 2D; Ecógrafo ATL Mod.851 B de registro continuo a velocidad de 50 y 100 mm/segundo con transductor de 2.25-3.5 megaherzios), midiéndose la fracción de acortamiento, la fracción de eyección y la velocidad de acortamiento circunferencial. El tratamiento antibiótico se realizó con cefotaxima intravenosa (150 mg/kg/día c/8 h) sustituyéndose por penicilina cuando se obtuvo la confirmación bacteriológica y antibiograma. Los pacientes con shock fueron tratados con expansores (coloides) y fármacos inotrópicos según un protocolo estandarizado para sepsis y meningitis meningocócica. Cuando las alteraciones de la coagulación no fueron controladas mediante el tratamiento del proceso desencadenante (sepsis, shock, acidosis, etc), se empleó vitamina K, plasma fresco congelado, plaquetas o crioprecipitado de fibrinógeno, según el tipo de trastorno. El aporte de calcio se ajustó a las necesidades basales. Cuando el calcio iónico fue inferior a 3 mg % (0.80 mm/l), menor de 4.7 mg % (1.17 mm/l) asociado a signos clínicos o electrocardiográficos sugerentes de hipocalcemia, o la hipocalcemia independientemente de su intensidad persistió más de 48 horas, se administró calcio a 2.5 mg/kg (Cl_2Ca al 10 % diluido en suero glucosado al 5 %, infundido por vía central en 10 minutos), seguido de una perfusión de 1 mg/kg/h de Ca^{2+} elemental hasta obtener una calcemia estable y mayor de 3 mg % (0.80 mm/l).

II.2) Laboratorio:

Al ingreso en cuidados intensivos y antes de iniciar la terapia, se procedió en ambos grupos patológicos a la extracción de muestras biológicas para las siguientes determinaciones:

II.2.1) Hematología: Se determinaron hematocrito (Coulter JT3 de Izasa Coulter) y Hb (Fotometría Coulter JT3), fórmula (Recuento diferencial de 100 células con microscopio a 400 aumentos en extensión sanguínea teñida con Hemacolor 2 y 3 de Merck), recuento leucocitario (Cambio de impedancia eléctrica en contador automático Coulter JT3) y velocidad de sedimentación globular (Diesse Ves - Tec Menarini).

I.2.2) Coagulación: Se determinaron plaquetas (Cambio de impedancia eléctrica en contador automático Coulter JT3), protrombina, tiempo de cefalina, fibrinógeno (Reactivos Baxter en Fibrómetro Elvi) y productos de degradación de la fibrina (PDF) (Látex sensibilizado con

globulinas específicas para los fragmentos D y E de fibrinógeno humano; Thrombo-Wellcotest Wellcome).

II.2.3) Bacteriología:

II.2.3.1) Sangre: Hemocultivo: Sistema automático Bactec NR-730 (Becton Dickinson Microbiology Systems).

II.2.3.2) Líquido cefalorraquídeo: Cultivo (placas de agar-sangre columbia; agar-chocolate bacitracina y caldo tioglicolato) y Gram.

II.2.4) Bioquímica:

II.2.4.1) General:

II.2.4.1.a) Sangre: Gasometría y pH en sangre arterial o capilar arterializada (Blood Gas System AVL 945; AVL Medical Instruments). Sodio, cloro y potasio: Electrodo ion selectivo, potenciometría indirecta (Autoanalizador Astra 8; Beckman Instruments Inc. España S.A.). Proteínas totales: Reacción de Biuret a punto final (Astra 8). Urea: cambio de conductividad ligado a ureasa (Astra 8). Creatinina: reacción de Jaffé cinético (Astra 8).

II.2.4.1.b) Orina: En la primera micción del ingreso o tras la cateterización vesical se determinó pH, hematuria, proteinuria cualitativa y glucosuria cualitativa (Combur Test Boehringer Mannheim); osmolalidad (punto de congelación en osmómetro 3W2 Advanced Instruments Inc) y sedimento (microscopio 400 x tras centrifugación de la orina durante 10 minutos a 2500 r.p.m.). También se determinaron creatinina, urea, sodio, cloro y potasio mediante autoanalizador Astra 8.

II.2.4.1.c) Líquido cefalorraquídeo: Recuento celular en cámara de Fuchs-Rosenthal y fórmula citológica con violeta de genciana. Las proteínas se cuantificaron mediante reacción de Biuret a punto final y la glucosa con electrodo de O₂ ligado a oxidasa, en autoanalizador Astra 8.

II.2.4.2) Metabolismo calcio - fósforo:

II.2.4.2.a) Sangre: Al ingreso y antes de iniciar la terapia cuantificaron calcio, fósforo y magnesio y posteriormente cada 24 horas durante todo el ingreso en cuidados intensivos.

II.2.4.2.a₁) Grupos Patológico I y Control I:

Calcio iónico (Ca_i): Las muestras se obtuvieron en anaerobiosis, y se mantuvieron en hielo hasta su análisis. El calcio se cuantificó en sangre total mediante un electrodo iónico selectivo ICA-1 Radiometer Copenhagen normalizado a pH 7.40.

Calcio total (CaT): Se cuantificó en suero mediante colorimetría por Arsenazo III (Autoanalizador Astra 8; Beckman Instruments Inc. España S.A.).

Fósforo y Magnesio: Se determinaron respectivamente mediante colorimetría por reducción a fosfomolibdato y colorimetría a punto final con azul de xilitol. (Autoanalizador por química seca Kodak Ektachem).

Hormona paratiroidea (molécula media) (PTHmm): Se cuantificó por RIA mediante un kit comercializado por Nichol (San Juan de Capistrano, California, USA).

25-hidroxivitamina D: Cuantificación por competición proteica Bühlman previa extracción y purificación por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) (Jones J, 1978)

II.2.4.2.a₂) Grupos Patológico II y Control II:

Calcio iónico: Las muestras fueron obtenidas en anaerobiosis y se mantuvieron en hielo hasta su análisis. El calcio se cuantificó en suero mediante electrodo iónico selectivo Stat Profile Nova, normalizado a pH 7.40.

Calcio Total, Fósforo y Magnesio: Se empleó la misma metodología que en los grupos patológico y control I.

Hormona paratiroidea (molécula intacta) (PTHmi): Se cuantificó mediante un ensayo IRMA por un kit comercial "Allegro Intact PTH", comercializado por Nichol (San Juan de Capistrano, California, USA).

25-hidroxivitamina D: Se cuantificó por RIA mediante un método comercial INSTAR (Stillwater-Minnesota USA).

Calcitriol: Se cuantificó por RIA empleando un citoreceptor de timo comercializado por Nichol (San Juan Capistrano, California, USA), después de extracción con acetonitrilo y purificación por microcartucho de carbono C-18-04.

II.2.4.2.b) Orina: En ambos grupos patológicos se recogió una muestra al ingreso para la determinación de Ca_u (Formación de complejo coloreado con O-cresoftaleína complexona con reactivos de Allied IL, automatizada en autoanalizador Génesis 21 de Allied IL) y P_u (Complejo fosfomolibdato con reactivos de Allied IL, automatizada en autoanalizador Génesis 21-Allied IL).

II.2.2.5) Función renal: En ambos grupos patológicos se recogió la diuresis de las primeras 24 horas. Se reservaron unos mililitros de la última micción, extrayendo simultáneamente una muestra de sangre a fin de hacer los cálculos correspondientes con muestras coincidentes de sangre y orina. Se determinó Na p/u , Osm p/u , $\text{Ca}^{2+} \text{ p/u}$, Pi p/u y Cr p/u .

II.3) Cálculos y fórmulas empleadas:

II.3.1) Calcio:

CaT corregido (CaTc) según proteínas séricas (PT): (Parfitt AM; 1974):

$$\text{CaTc} = \frac{\text{CaT (mg \%)}}{\text{PT} / 16 + 0.55}$$

Excreción de Ca_u por mg de Cr: $\text{Ca}_u / \text{Cr}_u$: En diuresis de 24 horas y muestra aislada.

Excreción de calcio por 100 ml de filtrado glomerular:

$$\text{ECa}_{(100 \text{ FG})} = \frac{\text{Ca}_u \times \text{Cr}_p}{\text{Cr}_u}$$

II.3.2) Fósforo:

Excreción de P_u calculada por mg de Cr: P_u / Cr_u : En diuresis de 24 horas

Reabsorción tubular de fosfatos (RTP) calculada como % de la carga filtrada:

$$\text{RTP} = 100 \times 1 - \frac{\text{P}_u \times \text{Cr}_p}{\text{P}_p \times \text{Cr}_u}$$

II.4) Patrones de normalidad del metabolismo calcio - fósforo:

Los valores de las Tablas PM - 1 y PM - 2 se consideran únicamente como orientativos. Para la valoración definitiva y el estudio estadístico de los resultados, se utilizarán como referencia los valores de los grupos control.

TABLA PM - I: PATRONES BIOQUÍMICOS NORMALES DEL METABOLISMO Ca^{2+} - P (SANGRE)

PARÁMETRO		X	SD	Mínimo – Máximo
Ca ²⁺ iónico	(mmol/l) (*)	1.24	± 0.06	1.15 – 1.37
Ca ²⁺ Total	(mg %) (**)	9.83	± 0.35	8.2 - 11.1
25(OH) D (HPLC) ng/ml (0 - 13 años) (*)	Noviembre-Junio	25	± 1.5	10 - 100
	Julio-Octubre	54	± 4.1	
25(OH) D (RIA) ng/ml		CONTROL		10 - 100 (*)
1,25(OH) ₂ D (RIA) pg/ml (***)		43	± 12	20 - 70 (****)
PTH mm pg/ml (****)		110	± 26	
PTHmi pg/ml		CONTROL		10 - 40 (*)
Pi mg % (**)	6 m - 3 años	5.1	± 0.48	4 - 6.2
	3 - 7 años	4.8	± 0.44	3.9 - 5.9
	8 - 14 años	4.6	± 0.46	3.7 - 5.8
Mg ²⁺ mg % (**)	> 6 meses	1.88	± 0.21	1.5 - 2.4

(*) Laboratorio de Bioquímica, Maternidad del Hospital Infantil La Paz, Madrid. (**) Laboratorio de Bioquímica, Hospital del Niño Jesús, Madrid. (***) Chesney RW, Zimmerman J, Hamstra AJ y cols. Am J Dis Child, 1981;135:1025-8 (****) Rosen J y Chesney R. J Pediatr 1983;103:1-17 (*****) Martínez ME, Balaguer G, Catalán M y cols: Endocrinología 1990; 37:42-4

TABLA PM - II: PATRONES BIOQUÍMICOS NORMALES METABOLISMO Ca^{2+} - P (ORINA)

PARÁMETRO		24 HORAS			MICCIÓN AISLADA		
		X	SD	LIMITES	X	SD	LIMITES
Ca_u mg/kg/d (*)	0 - 1 a	1.80	± 0.96	-0.12 - 3.7			
	1 - 14 a	2.15	± 1.31	0.84 - 4.77 (▲)			
Ca_u/Cr_u (*) (**) (***)	< 1 a	0.166	± 0.065	0.036 - 0.296	0.062	± 0.05	0.04 - 0.16
	1 - 14 a	0.107	± 0.066	0.025 - 0.239			
E $\text{Ca}_{(100\text{ FG})}$ (****)		0.064	± 0.031	0.002 - 0.126	0.046	± 0.034	-0.02 - 0.114
P_u/Cr_u (*)	0 - 1 a	2.24	± 0.87	0.5 - 3.96			
	1 - 14 a	1.13	± 0.46	0.21 - 2.05			
RTP (%) (*)	Lactante	89.7	± 4.7	80.3 - 99.1			
	> 1 a	89.3	± 6.0	77.3 - 101.6			

(▲) Ca_u mg/kg/día: P95= 5.089 mg/kg/h; P97: 5.820 mg/kg/día. (**) Rodríguez Soriano J. An Esp Pediatr 1983;18:154-6; (***) Carbonell JM, Vazquez Martullí M, Baeza J y cols. Nefrología 1999;19:223-30; (****) DeVilla E. Tesina UAM. 1986

II.5) Definiciones:

II.2.5.1) Clínico - Analítico - Bacteriológicas:

II.5.1.1) Alteraciones secundarias a enfermedad meningocócica invasiva:

II.5.1.1.a) Síndrome infeccioso (SI): Según los criterios de Wilkinson JD (Wilkinson JD, Pollack MM, Ruttiman US y cols, 1986) y la Conferencia de Consenso de Expertos USA (ACCP/SCCM 1992) consideramos las siguientes situaciones (Tabla: PM-III).

TABLA PM - III: PATRONES CLÍNICOS Y DE LABORATORIO DEL SÍNDROME INFECCIOSO

Sepsis: -. Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) de origen infeccioso (SIRS-I) definido por dos o más de los siguientes criterios: Hipertermia $> 38^{\circ}\text{C}$ / hipotermia $< 36^{\circ}\text{C}$;
-. Frecuencia cardíaca > 90 lpm (*); Frecuencia respiratoria > 20 rpm (*) o $\text{PCO}_2 < 32$ mm Hg;
-. Leucocitosis > 12.000 mm^3 , leucopenia < 4000 mm^3 o índice de cayados $> 10\%$.

Síndrome séptico (SS): Alteración mental, hipoxemia, oliguria, - láctico (**) + (SIRS - I).

Shock séptico temprano (SSTE): Síndrome séptico con hipotensión o relleno capilar lento (***) que responde a la administración de volemia o inotrópicos.

Shock séptico tardío (SSTA): Síndrome séptico con hipotensión o relleno capilar lento (***) que no responde a la administración de volemia o inotrópicos.

Síndrome de disfunción multiorgánica: Fracaso agudo y permanente (más de 24 horas) de dos o más sistemas (cardiovascular, respiratorio, renal, neurológico, hematológico, hepático e intestinal), de tal magnitud que no permite mantener la homeostasis sin una actuación terapéutica.

(*) Adaptado a la edad del paciente; (**) Oliguria: diuresis < 0.5 ml/k/hora; Ácido láctico (venoso): > 20 mg %;

(***) TAS $< 5^{\circ}$ percentil (< 4 años: < 75 mmHg; > 4 años: < 85 mmHg); Relleno capilar < 5 segundos.

II.5.1.1.b) Líquido cefalorraquídeo: Los resultados bioquímicos del examen del líquido cefalorraquídeo, fueron clasificados en cada paciente según se expresa en la tabla PM - IV:

TABLA PM - IV: PATRONES BIOQUÍMICOS DEL LCR EN LA ENFERMEDAD MENINGOCÓCICA INVASIVA

PATRONES	CÉLULAS / ml		PROTEÍNAS	GLUCOSA
	PMN (*)	MN (**)	mg %	Mg %
NORMAL	< 20	0 - 5	< 40	40 - 80
ESCALA PLEOCITOSIS	$> 20 - < 500$	0 - 5	> 40 (↑)	N / (↓)
MENINGITIS PURULENTA	> 500	0 - 5	> 40 (↑↑)	< 40 (↓↓)

(*) PMN: Polimorfonucleares; (**)MN: Mononucleares

II.5.1.1.c) Coagulación: Los pacientes con alteraciones en la coagulación fueron clasificados según parámetros clínicos y de laboratorio (Tabla PM - V).

TABLA PM - V: PATRONES DE COAGULACIÓN EN LA EMI

PARÁMETROS CLÍNICO - ANALÍTICOS	NORMAL	INESPECÍFICO (SEPSIS)	COAGULOPATÍA DE CONSUMO	
			LEVE	GRAVE
PROTROMBINA %	80 - 100	N / 60 - 80	40 - 60	< 40
CEFALINA	26 "	N / (↑)	N / (↑-↓)	60 " (↑↑↑)
PLAQUETAS / mm ³	> 200.000	< 200.000	100.000 - 150.000	< 100.000 (↓↓)
FIBRINOGENO mg %	150 - 350	N / > 350 (↑)	100 - 150 (↓)	< 100 (↓↓↓)
PDF mg/ml	4.9 ± 2.8	< 10	10 - 40	> 40
HEMATIMETRIA		MICROCITOSIS	ANEMIA HEMOLÍTICA MICROANGIOPÁTICA	
FÓRMULA			LEUCOCITOSIS / LEUCOPENIA	
CLÍNICA		PETEQUIAS	EXANTEMA PETEQUIAL	EXANTEMA PETEQUIAL
		SANGRADO	PÚRPURA - EQUÍMOSIS	PÚRPURA - EQUÍMOSIS SANGRADO SISTÉMICO

II.5.1.2) Enfermedad Meningocócica Invasiva: Se consideró en sus variantes más graves: *Sepsis meningocócica* o *meningococemia* y *meningitis meningocócica*. Los niños que no cumplieran criterios suficientes para el diagnóstico, fueron excluidos del estudio.

II.5.1.2.a) Meningococemia: Se estableció el diagnóstico de meningococemia (MC) cuando se aisló *Neisseria meningitidis* en hemocultivo o en hemocultivo y en líquido cefalorraquídeo. Si el hemocultivo fue negativo, se consideraron como meningococemias los pacientes con *Neisseria meningitidis* en líquido cefalorraquídeo (cultivo o Gram) que presentaban los criterios clínico - bacteriológicos expresados en la tabla PM - VI. Si en ausencia de confirmación bacteriológica, el cuadro clínico y de laboratorio encajaba sindrónicamente en cualquiera de los grupos de la tabla PM - VI, también se aceptó como válido el diagnóstico de meningococemia.

II.5.1.2.b) Meningitis Meningocócica: Se estableció el diagnóstico de meningitis meningocócica (MM) en aquellos niños en los que el hemocultivo fue negativo y en el líquido cefalorraquídeo se aisló *Neisseria meningitidis* (cultivo o Gram), y clínicamente presentaban un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica de origen infeccioso sin coagulopatía de consumo. En ausencia de confirmación bacteriológica se aceptó como válido el diagnóstico de meningitis meningocócica cuando el niño cumplía los criterios clínicos y de laboratorio de la tabla PM - VII.

TABLA PM - VI: CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE MENINGOCOCEMIA

DIAGNÓSTICO		BACTERIOLOGÍA		CLÍNICA		ANALÍTICA		
		SANGRE	LCR	PIEL	SI	L	LCR	COAGULACIÓN
BACTERIOLÓGICO		NM	(-) / NM					
CLÍNICO-BACTERIOLÓGICO		(-)	NM	R-P	SS			INESPECÍFICA - CID
CLÍNICO - ANALÍTICOS	I	(-)	(-)	R-P + P-E \pm N _c	SS	> 12.000	MP	INESPECÍFICA-CID LEVE
	II	(-)	(-)	R-P + P-E \pm N _c	SS / SSTE	< 12.000	MP / EP	CID LEVE - CID GRAVE
	III	(-)	(-)	R-P + P-E \pm N _c	SSTE / SSTA	< 4.000	N / EP	CID GRAVE

NM: *Neisseria meningitidis*; R-P: Rash-Petequias; P-E: Púrpura-Equimosis; N_c: Necrosis; SI: Síndrome infeccioso; SS: Síndrome séptico; SSTE: Shock séptico temprano; SSTA: SS tardío; L: Leucocitos; MP: M. purulenta; EP: Escasa pleocitosis; N: Normal

TABLA PM - VII: CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE MENINGITIS MENINGOCÓCICA

DIAGNÓSTICO	BACTERIOLOGÍA		CLÍNICA		ANALÍTICA		
	SANGRE	LCR	PIEL	SI	L	LCR	COAGULACIÓN
BACTERIOLÓGICO	(-)	NM		SIRS - I			N / INESPECÍFICA
CLÍNICO - ANALÍTICAS	(-)	(-)	R - P	SIRS - I	> 12.000	MP	N / INESPECÍFICA

NM : *Neisseria meningitidis*; R - P : Rash - Petequias; L : Leucocitos; MP : Meningitis purulenta; SIRS-I: Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica de origen infeccioso; N: Normal

II.5.1.2) Bioquímicas: Las definiciones de hipocalcemia, síntesis aumentada o disminuida de calcitriol, hiper o hipoparatiroidismo, hipo o hiperfosforemia e hiper o hipomagnesemia se deducirán de los valores obtenidos en los grupos control y se expresan en el apartado correspondiente a resultados. En cuanto al *status nutricional* respecto a la vitamina D, basaremos la definición de los estados de depleción, en el caso de la hipovitaminosis D leve-moderada o **insuficiencia**, en trabajos que relacionan cifras de 25OH inferiores a 12-15 ng/ml con la elevación aislada del nivel sérico de PTH (Ooms ME, Lips P, Roos JC y cols, 1995; Gloth FM, Gundberg CM, Hollis BW y cols, 1995; Zehgoud F, Vervel C, Guillozo H y cols, 1997; Thomas MK y Demay MB, 2000). La definición de hipovitaminosis D grave o **deficiencia**, se basará en trabajos que relacionan la existencia de anomalías anatómicas, fisiológicas y bioquímicas con niveles séricos de 25OH inferiores a 8-10 ng/ml (Garabedian M, 1996; Fournier A, Fardellone P, Achard JM y cols, 1999; Mughal MZ, Salama H, Greenaway T y cols, 1999). Teniendo en cuenta la diferencia de seis semanas que existe entre el máximo de radiación solar y los niveles máximos de 25OH vitamina D, y las condiciones de insolación de nuestra área geográfica (Martínez ME, Balaguer G, Catalán P y cols, 1987), hemos dividido el año en dos periodos: a) Máxima irradiación solar: Julio a octubre ambos inclusive (este último debido a la

larga vida media de la vitamina D); b) Mínima irradiación solar: Noviembre a junio ambos inclusive (la vitamina D sérica de junio es consecuencia de la irradiación recibida en mayo). En cuanto a la excreción urinaria de Ca^{2+} y P, al no disponer de valores control, nos hemos basado en estudios previos (Tabla PM - VIII - A y B).

TABLA PM - VIII - A : EXCRECIÓN URINARIA DE CALCIO

DIURESIS		24 HORAS		MICCIÓN AISLADA	
CÁLCULO		HIPERCALCIURIA	HIPOCALCIURIA	HIPERCALCIURIA	HIPOCALCIURIA
Ca_u mg/kg/d (*) (**)	0 - 1 a	> 3.7	< 0.12		
	> 1 a	> 5	< 0.84		
$\text{Ca}_u / \text{Cr}_u$ (*) (**)	0 - 1 a	> 0.3	< 0.036	> 0.18	< 0.04
	> 1 a	> 0.2	< 0.025		
E Ca (100 Fg) (***)		> 0.126	< 0.02	> 0.114	< 0.022

TABLA PM - VIII - B: EXCRECIÓN URINARIA DE FÓSFORO

DIURESIS 24 HORAS		HIPERFOSFATURIA	HIPOFOSFATURIA
P_u / Cr_u (*)	< 1 año	> 3.9	< 0.5
	> 1 año	> 2	< 0.21
RTP (%) (*)	< 1 año	< 80 %	> 90 %
	> 1 año	< 77 %	> 99 %

(*) Rodríguez Soriano J. An Esp Pediatr 1983;18:154-156; (**) Carbonell JM, Vazquez Martull J, Baeza J y cols. Nefrología 1999;19:223-30; (***) De Villa Alcazar E. Tesina. UAM. 1986

II.6) Estudio estadístico:

Se utilizó el programa Epi Info-6 versión 5. Se consideraron 21 variables cuantitativas y 51 cualitativas, relativas a los datos anamnésticos, clínicos, de laboratorio, diagnósticos, terapéuticos y pronósticos de cada niño (Tablas EST - I y II).

TABLA EST - I: VARIABLES CUANTITATIVAS

EDAD (años) DOPAMINA (mg/kg/minuto) DOBUTAMINA (id) DURACIÓN INOTROPICOS (horas) DURACIÓN HIPOCALCEMIA (horas) ESTANCIA EN UCI (días) CALCIO IÓNICO (*)	CALCIO TOTAL (*) CALCIO TOTAL CORREGIDO (*) 25OH VITAMINA D HPLC (*) 25OH VITAMINA D RIA (*) CALCITRIOL PTH MOLÉCULA MEDIA (*) PTH INTACTA	FÓSFORO (*) MAGNESIO (*) CALCIO URINARIO COCIENTE Ca_u/Cr_u Fe Ca COCIENTE P_u/Cr_u RTP
---	--	--

(*) Basal y control de 24 horas

TABLA EST - II: VARIABLES CUALITATIVAS

SEXO	HIPOCALCEMIA GRAVE	CID
ÉPOCA DE INGRESO (*)	ADMINISTRACIÓN DE CALCIO	CID GRAVE
APORTES DE VITAMINA D	HIPOCALCEMIA CLÍNICA	CID LEVE
ATB PREVIA	HIPOCALCEMIA ECG	DEPLECIÓN DE VITAMINA D
EXP PREVIA	FUNCION MIOCARDICA	DEPLECIÓN LEVE
HEMOCULTIVO	SÍNDROME SÉPTICO	DEPLECIÓN GRAVE
CULTIVO LCR	SHOCK SÉPTICO	SÍNTESIS 1,25OH DISMINUIDA
GRAM LCR	SHOCK SÉPTICO TEMPRANO	HIPERPARATIROIDISMO
TIPO DE MENINGOCOCO	SHOCK SÉPTICO AVANZADO	HIPOPARATIROIDISMO
EMI	DOPAMINA	HIPOFOSFOREMIA AL INGRESO
MENINGOCOCÉMIA	DOBUTAMINA	HIPOFOSFOREMIA AL CONTROL
MC BACTERIOLÓGICA	INSUFICIENCIA RENAL AGUDA	HIPERFOSFOREMIA AL INGRESO
MC CLÍNICO – ANALÍTICA	INSUFICIENCIA RENAL PRERRENAL	HIPERFOSFOREMIA AL CONTROL
M MENINGOCÓCICA	NECROSIS TUBULAR	HIPOMAGNESIEMIA
HIPOCALCEMIA AL INGRESO	HEMORRAGIA GASTRO-INTESTINAL	HIPERMAGNESIEMIA
HIPOCALCEMIA AL CONTROL	SDRA	VIVE
HIPOCALCEMIA LEVE	SDMO	FALLECE

(*) Referida a los periodos de máxima y mínima irradiación solar

ATB : Antibioterapia; EXP : Expansores; EMI : Enfermedad Meningocócica Invasiva; MC : Meningococemia; M : Meningitis;

2.6.1) Estadística descriptiva: Para variables cualitativas se tabularon las frecuencias absoluta y relativa, completándose cuando se precisó con diagramas de sectores o de barras. Para variables cuantitativas se eligió como medida de tendencia central la media aritmética y como medida de dispersión la desviación típica. Como test de distribución normal se empleó el de la homogeneidad de la varianza de Barlett.

2.6.2) Estadística inferencial: Las variables cuantitativas se relacionaron mediante regresión lineal simple cuando se las suponía ligadas por una ecuación lineal. La comparación de medias se realizó mediante t de Student para muestras independientes cuando se cumplían criterios de normalidad, y el test de Kruskal Wallis en caso contrario. La comparación de los niveles establecidos por una variable cualitativa en una cuantitativa se realizó mediante análisis de la varianza cuando se cumplían criterios de normalidad, y en caso contrario los test de Mann - Withney o Wilcoxon para dos muestras independientes. En caso de variables cualitativas el análisis de tablas de contingencia se realizó mediante χ^2 . Cuando no se cumplían los criterios de Cochran se usó el test exacto de Fisher que tuvo preferencia en casos límites o dudosos.

Siguiendo la tendencia actual no se estableció un nivel de significación a priori, sino que se valoró directamente la p obtenida en cada caso. Se consideró significativa $p \leq 0.05$ (Juez Martel P y Díaz Vegas FG, 1999).

RESULTADOS

-. RESULTADOS .-

I) GRUPOS CONTROL

I.1) Variables:

I.1.1) Iones divalentes: No hubo diferencias significativas entre edad o sexo y los valores séricos de Ca^{2+} y Mg^{2+} . El nivel de Pi sérico fue inversamente proporcional a la edad ($p < 0.05$). El análisis de la edad, el sexo y el nivel sérico de Ca^{2+} , Mg^{2+} y Pi comparando ambos grupos no mostró diferencias significativas (Tabla C - I).

TABLA C - I: GRUPOS CONTROL I Y II (EDAD-SEXO - Ca^{2+} - Pi - Mg^{2+})

VARIABLE	GRUPO		N	X	± SD	Mínimo - Máximo	P
EDAD (años)	I		54	4.7	2.9	9 meses - 11 años	NS
	II		58	5.4	3.4	8 meses - 12 años	
SEXO	NIÑOS	I	29				NS
		II	34				
	NIÑAS	I	25				NS
		II	24				
CaI (mmol/l)	I		36	1.27	0.05	1.18 - 1.39	NS
	II		26	1.29	0.05	1.19 - 1.39	
CaT (mg %)	I		36	9.48	0.37	8.8 - 10.2	NS
	II		33	9.56	0.41	8.5 - 10.3	
CaTC (mg %)	I		36	10.1	0.55	8.9 - 11.4	NS
	II		32	10.1	0.57	8.8 - 11.5	
PI (mg %)	6 m - 3 a	I	14	5	0.43	4.5 - 5.9	NS
		II	17	5.22	0.40	4.5 - 6.0	
	3 - 7 a	I	15	4.72	0.40	4.2 - 5.3	NS
		II	14	4.60	0.33	4.1 - 5.3	
	8 - 14 a	I	8	4.41	0.29	4 - 4.8	NS
		II	17	4.21	0.31	3.7 - 4.7	
Mg (mg %)	> 6 m	I	36	2	0.13	1.7 - 2.3	NS
		II	55	2	0.14	1.7 - 2.3	

Conforme a estos resultados se consideró un solo grupo control (Tabla C - II).

TABLA C - II: CONTROL I Y II AGRUPADOS (EDAD - SEXO - Ca^{2+} - Pi - Mg^{2+})

VARIABLE		N	X	± SD	Mínimo - Máximo
EDAD (años)		112	5.10	3.2	8 meses - 12 años
SEXO	NIÑOS	63			
	NIÑAS	49			
Cal (mmol/l)		62	1.28	0.05	1.18 - 1.39
CaT (mg %)		69	9.52	0.39	8.5 - 10.3
CaTC (mg %)		68	10.13	0.55	8.8 - 11.5
Pi (mg %)	6 m - 3 años	31	5.15	0.42	4.5 - 6.0
	3 - 7 años	29	4.66	0.37	4.1 - 5.3
	> 7 años	25	4.27	0.31	3.7 - 4.8
Mg (mg %)		> 6 meses	91	2	0.14
					1.7 - 2.3

I.1.2) Hormonas reguladoras: No hubo diferencias significativas entre edad o sexo y niveles séricos de 25OH vitamina D, calcitriol o PTH. No se pudo establecer comparación entre ambos grupos control debido a que en cada uno de ellos el método analítico fue diferente. Los resultados se expresan en la Tabla C - III.

TABLA C - III: HORMONAS CALCITRÓPICAS GRUPOS CONTROL I Y II

GRUPO CONTROL I	N	X	SD	Mínimo - Máximo
PTHmm (pg/ml)	31	215	± 55.7	113 - 314
25(OH)D (HPLC) (ng/ml)	30	27.9	± 7.9	16 - 42

GRUPO CONTROL II	N	X	SD	Mínimo - Máximo
PTHmi (pg/ml)	43	24	± 7.53	15 - 39
25(OH)D (RIA) (ng/ml)	41	32.3	± 15	14 - 70
1,25(OH) ₂ D (RIA) (pg/ml)	27	45.8	± 13.3	22 - 71

I.2) Definiciones bioquímicas: Partiendo de los resultados, consideramos dos desviaciones estándar por encima o por debajo de la media para fijar los límites de la normalidad (Tablas D - I, D - II y D - IV). Al no disponer de grupo control, la estimación de la excreción urinaria de Ca^{2+} y Pi se basó en estudios ya publicados (Tabla PM - VIII). Para la definición de los estados de depleción de vitamina D (VD) (Tabla D - III), hemos considerado lo expuesto en la sección 2.5.1.c de material y métodos.

TABLA D-I: DEFINICIONES DE HIPOCALCEMIA, HIPO-HIPERFOSFOREMIA E HIPO-HIPERMAGNESEMIA

VARIABLE		HIPOCALCEMIA	HIPOFOSFOREMIA	HIPERFOSFOREMIA
Ca ²⁺	ICa (mmol/l)	≤ 1.17		
	CaT (mg %)	< 8.75		
	CaTC (mg %)	< 9.00		
Pi (mg %)	6 m - 3 años		< 4.3	> 6.0
	3 - 7 años		< 3.9	> 5.4
	> 7 años		< 3.6	> 5.0
Mg ²⁺ (mg %)	> 6 meses	Hipomagnesemia: < 1.7; Hipermagnesemia: > 2.3		

TABLA D - II: DEFINICIONES DE HIPO E HIPERPARATIROIDISMO

HIPOPARATIROIDISMO	PTHmm (pg/ml)	< 103
	PTHmi (pg/ml)	< 9
HIPERPARATIROIDISMO	PTHmm (pg/ml)	> 326
	PTHmi (pg/ml)	> 39

TABLA D - III: DEFINICIÓN DE DEPLECIÓN DE VITAMINA D

DEPLECIÓN	25(OH)D: NIVEL SÉRICO ng/ml
LEVE - MODERADA (INSUFICIENCIA)	> 8 - < 15
GRAVE (DEFICIENCIA)	≤ 8

TABLA D - IV: DEFINICIÓN DE SÍNTESIS AUMENTADA O DISMINUIDA DE CALCITRIOL

SÍNTESIS	NIVEL SÉRICO pg/ml
DISMINUIDA	< 18
AUMENTADA	> 72

II) GRUPOS PATOLÓGICOS

II.1) Diagnóstico de Meningococemia y Meningitis Meningocócica:

Grupo I: De un total de 31 pacientes, dos no cumplían los criterios diagnósticos de enfermedad meningocócica invasiva, quedando el grupo reducido a 29 pacientes. El diagnóstico se basó en la bacteriología en 19 pacientes (66 %) y en criterios clínico analíticos en 10 (34 %). En 24 niños (83 %) cursó como meningococemia y en cinco (17 %) como meningitis meningocócica.

Grupo II: De los 39 niños, cuatro no cumplían los criterios diagnósticos, quedando el grupo reducido a 35. El diagnóstico se basó en la bacteriología en 17 pacientes (49 %) y en criterios

clínico analíticos en 18 (51 %), cursando como meningococemia en 28 niños (80 %) y como meningitis meningocócica en siete (20 %).

El análisis de ambos grupos mostró que no eran significativamente diferentes entre sí, en cuanto al tipo de diagnóstico (bacteriológicos o clínico - analítico), incidencia de meningococemia o meningitis meningocócica o tipo de meningococo aislado. En base a este hallazgo hemos considerado un único grupo patológico de 64 pacientes, 52 con meningococemia (81 %) y 12 con meningitis meningocócica (19 %). El meningococo del grupo B (n = 29) fue el más frecuente (81 %), seguido del meningococo del grupo C (n = 7) (19 %) No se aisló en ningún niño el meningococo del grupo A. El tipo de meningococo no influyó en el modo de presentación (meningococemia o meningitis meningocócica) (Figura 1 y Tabla P-I).

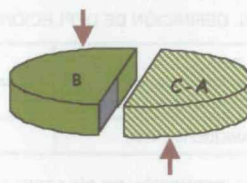
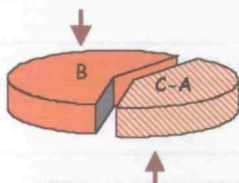
ENFERMEDAD MENINGOCÓCICA INVASIVA: N = 64 pacientes

Meningococemia n = 52 (81 %) (*)

Meningitis Meningocócica n = 12 (19 %) ()**

D. Bacteriológico n = 30 (58%)

D. Bacteriológico n = 6 (50%)



D. Clínico - Analítico n = 22 (42 %)

D. Clínico - Analítico n = 6 (50 %)

Meningococo B: n = 29 (81 %) (* = 24; ** = 5)

Meningococo C: n = 7 (19 %) (* = 6; ** = 1)

Figura 1: Diagnóstico de Meningococemia y Meningitis Meningocócica

TABLA P - I: ENFERMEDAD MENINGOCÓCICA INVASIVA: GRUPOS PATOLÓGICOS I Y II (n = 64)

MENINGOCOCHEMIA: 52 (81 %)		
BACTERIOLÓGICA: 30 (58 %)	TIPO	CLÍNICO - ANALÍTICA: 22 (42 %)
HEMOCULTIVO: 5	B: 5	GRUPO I: 13 (59 %)
LCR: 12	B: 10; C: 2	GRUPO II: 5 (23 %)
AMBOS: 13	B: 9; C: 4	GRUPO III: 4 (18 %)
MENINGITIS MENINGOCÓCICA: 12 (19 %)		
BACTERIOLÓGICA: 6 (50 %)	TIPO	CLÍNICO - ANALÍTICA: 6 (50 %)
LCR: 6	B: 5; C: 1	6

II.2) Edad, sexo, época de ingreso, suplementos de vitamina D y medicación: Las variables edad, sexo, época de ingreso, períodos de mínima o máxima irradiación solar, administración previa de vitamina D (VD), antibióticos o expansores, en cada grupo patológico están representadas en la Tabla P - II. No se encontraron diferencias entre cada grupo patológico, por lo que para su estudio las hemos fusionado en uno solo (Tabla P - II).

TABLA P - II: EDAD, SEXO, ÉPOCA DE INGRESO, SUPLEMENTOS DE VITAMINA D Y MEDICACIÓN

VARIABLE		GRUPO I (n = 29)	P	GRUPO II (n = 35)	GRUPO I + II (n = 64)
EDAD (años)		4 ± 3 años (9 meses - 10 años)	NS	4.3 ± 3.7 años (6 meses - 14 años)	4.13 ± 3.4 años (6 meses - 14 años)
SEXO	Niños	11 (38 %)	NS	19 (54 %)	30 (47 %)
	Niñas	18 (62 %)		16 (46 %)	34 (53 %)
IRRADIACIÓN SOLAR	Máxima	3 (10 %)	NS	9 (26 %)	12 (19 %)
	Mínima	26 (90 %)		26 (74 %)	52 (81 %)
VITAMINA D PREVIA	Si	3 (10 %)	NS	6 (17 %)	9 (14 %)
	No	26 (90 %)		29 (83 %)	55 (86 %)
ANTIBIÓTICOS PREVIOS	Si	8 (28 %)	NS	11 (31 %)	19 (30 %)
	No	21 (72 %)		24 (69 %)	45 (70 %)
EXPANSORES PREVIOS	Si	3 (10 %)	NS	5 (14 %)	8 (12 %)
	No	26 (90 %)		30 (86 %)	56 (87 %)

Hay que destacar en ambos grupos patológicos, que el 81 % de los niños (n=52) fueron ingresados en los meses del año considerados como de baja irradiación solar. La administración previa de vitamina D estuvo asociada con menor edad ($p < 0.001$) de modo que por encima de los 18 meses de edad, ningún paciente la recibió. En los menores de 18 meses (n = 20), solo el 45 % (n = 9) recibían algún polivitamínico con vitamina D como complemento de su dieta y por debajo del año (n = 11) solo dos tercios (n = 7; 64 %). Diecinueve pacientes recibieron antibióticos previos; once por vía oral en domicilio (amoxicilina: siete; eritromicina: dos; cefazolina: uno y trimetropin sulfametoxazol: uno), y ocho por vía intravenosa (penicilina G sódica: seis; ampicilina: uno; y cefotaxima: uno). Estos últimos fueron diagnosticados en otros centros y trasladados al nuestro, habiendo recibido algunos de ellos expansión con seroalbúmina o bicarbonato 1/6 molar y dopamina. Salvo antipiréticos, no se había administrado ningún otro medicamento de modo agudo o crónico.

No se encontraron diferencias significativas entre la incidencia de meningococemia o meningitis meningocócica y la edad, el sexo, época de ingreso y administración previa de vitamina D o expansores. En los pacientes pretratados con antibióticos la incidencia de meningococemia fue

significativamente menor ($n = 19$; meningococemia = 11; meningitis meningocócica = 8) que en los que no lo fueron ($n = 45$; meningococemia = 41; meningitis meningocócica = 4) ($p < 0.05$). La forma de administración de los antibióticos (iv u oral) no influyó en la forma de presentación (meningococemia o meningitis meningocócica). En los niños pretratados con antibióticos la incidencia de confirmación bacteriológica no fue significativamente menor.

II.3) Variables clínicas y de laboratorio: La incidencia y la gravedad del síndrome infeccioso, la administración de inotrópicos (tipo y dosis), la aparición y número de complicaciones, la incidencia y gravedad de la coagulopatía, los días de ingreso y mortalidad, no fueron diferentes en los dos grupos considerándose al respecto como uno solo.

II.4) Parámetros del metabolismo calcio - fósforo:

II.4.1) Iones divalentes: No hubo diferencias significativas entre edad o sexo y los valores séricos de Ca^{2+} y Mg^{2+} en cada grupo por separado. Aunque el Pi sérico está representado por grupos etarios, no fue significativamente diferente respecto a la edad, al contrario que en el grupo control. Esto es debido a la presencia en la serie de valores patológicos (hipo e hiperfosforemia). Las variables edad, sexo y niveles séricos de Ca^{2+} , Mg^{2+} y Pi no fueron significativamente diferentes en uno y otro grupo (Tabla P- III). Conforme a estos resultados se consideró un solo grupo patológico (Tabla P-IV)

TABLA P - III: GRUPOS PATOLÓGICOS I Y II (EDAD - SEXO - Ca^{2+} - Pi - Mg^{2+})

VARIABLE	GRUPO		N	X	± SD	Mínimo - Máximo	P
EDAD (años)	I		29	3.9	3.7	9 meses - 11 años	NS
	II		35	4.3	3.7	6 meses - 14 años	
SEXO	NIÑOS	I	11				NS
		II	19				
	NIÑAS	I	18				NS
		II	16				
Cal (mmol/l)	I		29	1.14	0.12	0.80 - 1.39	NS
	II		35	1.09	0.19	0.60 - 1.34	
CaT (mg %)	I		28	8.00	0.96	6.5 - 10.0	NS
	II		35	8.15	1.30	4.4 - 10.5	
CaTC (mg %)	I		27	8.50	1.00	6.8 - 10.4	NS
	II		33	8.70	1.10	5.7 - 10.8	

TABLA P - III: GRUPOS PATOLÓGICOS I Y II (EDAD - SEXO - Ca^{2+} - Pi - Mg^{2+}) (CONTINUACIÓN)

Pi (mg %)	6 m - 3 a	I	14	3.73	1.26	2.3 - 6.60	NS
		II	17	4.00	1.48	2.3 - 7.60	
	3 - 7 a	I	8	4.07	1.75	2.8 - 7.90	NS
		II	7	3.62	0.72	2.3 - 4.40	
	8 - 14 a	I	5	3.28	1.15	2.4 - 5.30	NS
		II	7	3.18	0.60	2.2 - 3.80	
Mg (mg %)	> 6 m	I	10	2.20	0.50	1.2 - 2.90	NS
		II	30	2.20	0.32	1.4 - 2.90	

TABLA P - IV: GRUPOS PATOLÓGICOS I Y II FUSIONADOS (EDAD - SEXO - Ca^{2+} - Pi - Mg^{2+})

VARIABLE		N	X	± SD	Mínimo - Máximo
EDAD (años)		64	4.13	3.4	6 meses - 14 años
SEXO	NIÑOS	30			
	NIÑAS	34			
CaI (mmol/l)		64	1.12	0.17	0.60 - 1.39
CaT (mg %)		63	8.10	1.16	4.40 - 10.5
CaTC (mg %)		60	8.61	1.07	5.70 - 10.8
Pi (mg %)	6 m - 3 años	31	3.88	1.37	2.30 - 7.60
	3 - 7 años	15	3.87	1.35	2.30 - 7.90
	> 7 años	12	3.22	0.83	2.20 - 5.30
Mg (mg %)	> 6 meses	40	2.05	0.37	1.24 - 2.90

II.4.2) Hormonas calciotrópicas: No hubo diferencias significativas entre edad o sexo y niveles séricos de 25OH vitamina D, calcitriol o PTH. No se pudo establecer comparación entre ambos grupos control debido a que el método analítico fue diferente (Tabla P - V).

TABLA P - V: HORMONAS CALCOTRÓPICAS GRUPOS PATOLÓGICOS I Y II

GRUPO PATOLÓGICO I	N	X	SD	Mínimo - Máximo
PTHmm (pg/ml)	21	430	± 183	140 - 715
25(OH)D (HPLC) (ng/ml)	26	11	± 6.30	0 - 22
GRUPO PATOLÓGICO II	N	X	SD	Mínimo - Máximo
PTHmi (pg/ml)	32	98.6	± 83.4	10 - 271
25(OH)D (RIA) (ng/ml)	32	17.6	± 13.2	0 - 48
1,25(OH) ₂ D (RIA) (pg/ml)	32	23.3	± 9.5	5 - 41

III) COMPARACIÓN ENTRE GRUPOS CONTROL Y PATOLÓGICOS

Habiendo comprobado que tanto los grupos control I y II, como los grupos patológicos, no son diferentes entre sí, consideraremos un solo grupo control y patológico procedente de la fusión de los grupos control I y II, y patológico I y II. Dado que la metodología utilizada para la determinación de las hormonas calciotrópicas fue diferente en cada grupo, los hallazgos correspondientes a 25OH vitamina D, calcitriol y PTH se analizarán por separado en cada grupo

III.1) Edad y sexo: No existieron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a edad y sexo entre grupo patológico y el control (Tabla CP - I).

III.2) Iones divalentes: En el grupo patológico el calcio iónico, el calcio total y el calcio total corregido fueron inferiores (rango de hipocalcemia) ($p < 0.001$), así como el fósforo cuyo nivel sérico fue inferior a los del control ($p < 0.001$). El Mg^{2+} no mostró diferencias (Tabla CPI - I).

TABLA CP - I: EMI: IONES DIVALENTES: GRUPO CONTROL - PATOLÓGICO

		CONTROL			PATOLÓGICO (EMI)			
VARIABLES		N	X	± SD	N	X	± SD	P
EDAD		112	5.10	3.2	64	4.13	3.4	NS
SEXO	NIÑOS	63			30			NS
	NIÑAS	49			34			
Cal (mmol/l)		62	1.28	0.05	64	1.12	0.17	< 0.001
CaT (mg %)		69	9.52	0.39	63	8.10	1.16	< 0.001
CaTC (mg %)		68	10.1	0.55	60	8.61	1.07	< 0.001
Pi mg %	6 m - 3 a	31	5.15	0.42	31	3.88	1.37	< 0.001
	3 - 7 a	29	4.66	0.37	15	3.87	1.35	< 0.001
	8 - 14 a	25	4.27	0.31	12	3.22	0.83	< 0.001
Mg ²⁺ mg %	> 6 m	91	2	0.14	40	2.05	0.37	NS

En los niños con meningococemia, se mantuvieron las mismas diferencias con el control. En los niños con meningitis meningocócica el comportamiento del Ca^{2+} sérico fue diferente, siendo los niveles normales y sin diferencias significativas respecto al control pero el Pi permaneció significativamente más bajo que el control, lo mismo que en los niños con meningococemia ($p < 0.001$). El Mg no mostró diferencias (Tabla CP - II).

TABLA CP - II: IONES DIVALENTES EN LA MC Y LA MM: GRUPO CONTROL - PATOLÓGICO

		CONTROL			MENINGOCOCEMIA				M. MENINGOCÓCICA				
VARIABLES		N	X	± SD	N	X	± SD	P	N	X	± SD	P	
EDAD		112	5.1	3.2	52	4.20	3.3	NS	12	3.9	3.6	NS	
SEXO	NIÑOS	63			24			NS	6			NS	
	NIÑAS	49			28				6				
CaI (mmol/l)		62	1.28	0.05	52	1.08	0.16	< 0.001	12	1.26	0.07	NS	
CaT (mg %)		69	9.52	0.39	52	7.80	1.08	< 0.001	11	9.3	0.6	NS	
CaTC (mg %)		68	10.1	0.55	49	8.34	0.97	< 0.001	11	9.8	0.6	NS	
Pi mg %	6 m - 3 a	31	5.15	0.42	24	4.12	1.40	< 0.001	7	3	0.4	< 0.001	
	3 - 7 a	29	4.66	0.37	12	3.90	1.50	< 0.01	3	3.7	0.4	< 0.001	
	8 - 14 a	25	4.27	0.31	10	3.30	0.88	< 0.001	2	2.8	0.3	< 0.001	
Mg ²⁺ mg %		> 6 m	91	2	0.14	31	2.05	0.4	NS	9	2.05	0.18	NS

III.3) Hormonas reguladoras

III.3.1) Hormona paratiroidea: En el grupo patológico I se midió en 22 niños. Dado que la técnica de determinación (molécula media) se basa en la medición de fragmentos que se eliminan por el riñón, la presencia de insuficiencia renal pudo influir en los resultados. Ya que siete niños la presentaban, fue necesario analizar estos casos para valorar su inclusión.

El caso n° 9 fue excluido porque el nivel de PTHmm estaba falsamente elevado debido a la presencia de insuficiencia renal desde el ingreso. En el resto se descartaron los valores control (24 horas) artefactados por la insuficiencia renal generada en la evolución. El caso n° 5 no se excluyó por presentar un CICr suficiente como para no afectar a la medición (Tabla CP - III).

TABLA CP-III: PTHmm (pg/ml) EN LOS NIÑOS CON INSUFICIENCIA RENAL (*) Valores excluidos

CASO N°	INGRESO	CONTROL 24 HORAS	DIAGNÓSTICO	CI Cr
5	668	1288	PRERRENAL	80
7	471	1473	PRERRENAL	43
9	2474 (*)	3616 (*)	NECROSIS. TUBULAR	10
16	546	927	PRERRENAL	62
19	715	4000 (*)	NECROSIS TUBULAR	31
21	612	14.000 (*)	NECROSIS TUBULAR	-
24	549	-	NECROSIS TUBULAR	-

En ambos grupos patológicos la PTH fue más elevada que en los grupos control ($p < 0.001$). En los niños con meningococemia (grupos I y II) se mantuvieron las mismas diferencias (PTH

elevada en el rango del hiperparatiroidismo) ($p < 0.001$). En los niños con meningitis meningocócica no hubo diferencias (Tabla CP - IV).

TABLA CP - IV: NIVELES SÉRICOS DE PTH (pg/ml) [Grupo I: PTHmm; Grupo II: PTHmi]

GRUPOS	N	X	SD	P
CONTROL I	31	215	55.7	< 0.001
PATOLÓGICO I	21	430	183	
CONTROL I	31	215	55.7	< 0.001
MENINGOCOCEMIA I	17	491	144	
MENINGITIS MENINGOCÓCICA I	4	169	30	NS
CONTROL II	43	24	7.5	< 0.001
PATOLÓGICO II	32	98.6	83	
CONTROL II	43	24	7.5	< 0.001
MENINGOCOCEMIA II	26	116	82	
MENINGITIS MENINGOCÓCICA II	6	20	11	NS

III.3.2) Vitamina D:

III.3.2.1) 25 hidroxivitamina D: En ambos grupos patológicos fue más bajo que en el control ($p < 0.001$). En los niños con meningococemia se mantuvieron las mismas diferencias ($p < 0.001$) mostrando 35 de 46 niños niveles de depleción. En los niños con meningitis meningocócica fue más bajo en el grupo I ($p < 0.001$) (tres de cinco tenían niveles de depleción), pero no en el grupo II (niveles de depleción en tres de siete) (Tabla CP - V).

TABLA CP - V: NIVELES SÉRICOS DE 25 HIDROXIVITAMINA D (ng/ml) Grupo I: HPLC; Grupo II: RIA

GRUPOS	N	X	SD	P
CONTROL I	30	27.9	7.9	< 0.001
PATOLÓGICO I	26	11	6.3	
CONTROL I	30	27.9	7.9	< 0.001
MENINGOCOCEMIA I	21	10.6	6	
MENINGITIS MENINGOCÓCICA I	5	12.7	7.6	< 0.001
CONTROL II	41	32	15	< 0.001
PATOLÓGICO II	31	17.4	13.6	
CONTROL II	41	32	15	< 0.001
MENINGOCOCEMIA II	24	15.1	11.4	
MENINGITIS MENINGOCÓCICA II	7	25	18	NS

III.3.2.2) Calcitriol [1,25(OH)₂D]: Se estudió solo en los pacientes del grupo II. Los niveles fueron más bajos ($p < 0.001$) que en el control. En los niños con meningococemia se mantuvieron las diferencias ($p < 0.001$), mostrando tres niños niveles compatibles con síntesis disminuida. Los niños con meningitis meningocócica también mostraron valores más bajos ($p < 0.05$) pero sin reflejar una disminución patológica de la producción (Tabla CP - VI). La comparación del calcitriol en los niños con meningococemia y meningitis meningocócica mostró diferencias casi significativas ($p = 0.06$), con niveles más elevados en los que tenían meningitis meningocócica.

TABLA CP - VI: NIVELES SÉRICOS DE CALCITRIOL (GRUPOS CONTROL II - PATOLÓGICO II)

GRUPOS	N	X	SD	P
CONTROL II	27	46	13	<0.001
PATOLÓGICO II	30	23	9.8	
CONTROL II	27	46	13	<0.001
MENINGOCOCEMIA II	26	22	9.7	
MENINGITIS MENINGOCÓCICA II	4	31	5.5	<0.05

IV) CALCIO SÉRICO

Se observaron diferencias significativas entre el Ca^{2+} (iónico, total o corregido) del grupo control y el patológico, de modo que en los niños con enfermedad meningocócica invasiva el Ca^{2+} fue más bajo (rango de hipocalcemia) que en el control ($p < 0.001$). Analizando los niños con meningococemia, las diferencias también fueron significativas respecto al control ($p < 0.001$), pero no en el caso de los niños con meningitis meningocócica (Figura 2 y Tablas CP-I y CP-II).

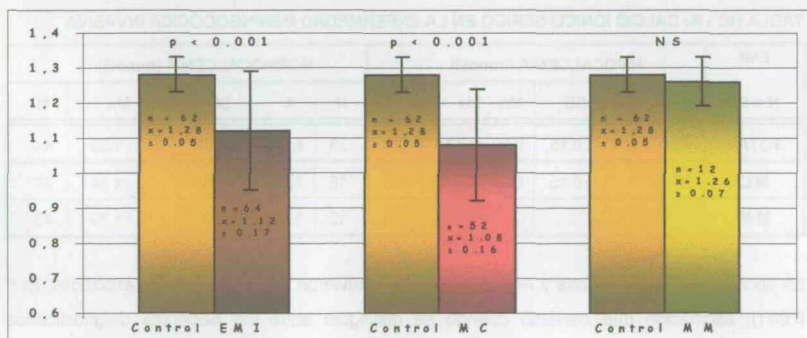


Figura 2: Calcio Iónico sérico en la EMI, la Meningococemia y la Meningitis Meningocócica

IV.1) Incidencia de hipocalcemia: En el grupo patológico se compararon las diferentes técnicas de medición del Ca^{2+} sérico, encontrándose la siguiente correlación (Tabla HC - I).

TABLA HC - I: CORRELACIÓN ENTRE Cal - CaT - CaTC

REGRESIÓN	R	INTERVALO DE CONFIANZA
Ca^{2+} Iónico / Ca^{2+} Total	0.75	$0.62 < R < 0.84$
Ca^{2+} Iónico / Ca^{2+} Total Corregido	0.74	$0.60 < R < 0.84$
Ca^{2+} Total / Ca^{2+} Total Corregido	0.92	$0.87 < R < 0.95$

A pesar de la correlación, la incidencia de hipocalcemia fue mayor (pero no significativamente) cuando se utilizó el CaT, y similar cuando se utilizó el Cal o el CaTC (Tabla HC - II).

TABLA HC - II: INCIDENCIA DE HIPOCALCEMIA SEGUN LA TÉCNICA DE MEDICIÓN EMPLEADA

	ENFERMEDAD MENINGOCÓCICA INVASIVA (n = 64)			MENINGOCOCEMIA (n = 52)		
HC	Cal (64)	CaTC (62)	CaT (63)	Cal (52)	CaTC (49)	CaT (52)
S	36 (56 %)	34 (57 %)	44 (70 %)	36 (69 %)	34 (69 %)	41 (79 %)
N	28 (44 %)	26 (46 %)	19 (30 %)	16 (31 %)	15 (31 %)	11 (21 %)

Según estos resultados y teniendo en cuenta que el nivel de Cal es el activador fisiológico de los mecanismos reguladores de la calcemia y que su determinación se considera la más fiable para el diagnóstico de hipocalcemia, el estudio se basará en la medición del Cal.

IV.1.1) Incidencia total: De los 64 niños, 36 (56 %) presentaron hipocalcemia (1 ± 0.15 mmol/l) y 28 (44 %) normocalcemia (1.25 ± 0.06 mmol/l) (Tabla HC-III y Figura 3).

TABLA HC - III: CALCIO IÓNICO SÉRICO EN LA ENFERMEDAD MENINGOCÓCICA INVASIVA

EMI N = 64	HIPOCALCEMIA (mmol/l)					NORMOCALCEMIA (mmol/l)				
	N	X	SD	Mn - Mx	%	N	X	SD	Mn - Mx	%
TOTAL	36	1	± 0.15	0.60 - 1.17	56	28	1.25	± 0.06	1.18 - 1.39	44
M C	36	1	± 0.15	0.60 - 1.17	100	16	1.24	± 0.05	1.18 - 1.34	57
M M						12	1.26	± 0.07	1.18 - 1.39	43

La aparición de hipocalcemia y meningococemia estuvieron significativamente asociadas, ($p < 0.001$), asociación que persistió cuando se distinguió entre los pacientes diagnosticados bacteriológicamente, de los que lo fueron con criterios clínico - analíticos ($p < 0.01$).

IV.1.2) Incidencia en la meningococemia: Al analizar los niños con meningococemia (52 de 64), la incidencia de hipocalcemia aumentó al 69 % (Tabla HC - IV y Figura 3).

TABLA HC - IV: CALCIO IÓNICO SÉRICO EN LA MENINGOCOCEMIA

MC (n = 52)	HIPOCALCEMIA (mmol/l)					NORMOCALCEMIA (mmol/l)				
	N	X	± SD	Mn - Mx	%	N	X	± SD	Mn - Mx	%
TOTAL	36	1	0.15	0.61 - 1.17	69	16	1.24	0.05	1.18 - 1.34	31
B	21	0.99	0.14	0.61 - 1.16	58	9	1.23	0.04	1.18 - 1.31	56
C - A	15	1.03	0.15	0.60 - 1.17	42	7	1.26	0.64	1.20 - 1.34	44
GRUPO I	6	1.10	0.07	0.90 - 1.16	40	7	1.26	0.64	1.20 - 1.34	100
GRUPO II	5	1.09	0.1	0.90 - 1.17	33	-	-	-	-	-
GRUPO III	4	0.85	0.17	0.60 - 0.98	27	-	-	-	-	-

(*) B: Diagnóstico Bacteriológico; C - A: Diagnóstico Clínico - analítico

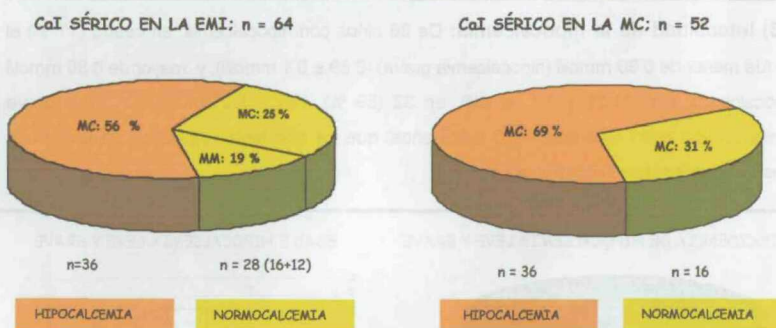


Figura 3: Incidencia de hipocalcemia en la EMI, la Meningococemia y la Meningitis Meningocócica

No hubo diferencias en el CaI, ni mayor incidencia de hipocalcemia entre los diagnosticados mediante bacteriología, o con criterios clínico - analíticos.

En los niños con meningococemia confirmada bacteriológicamente el Ca^{2+} sérico fue más bajo ($p = 0.01$) cuando se aisló meningococo C (Tabla HC - V), pero la incidencia de hipocalcemia no fue mayor.

TABLA HC - V: CALCIO IÓNICO EN LA MENINGOCOCEMIA Y TIPO DE MENINGOCOCO

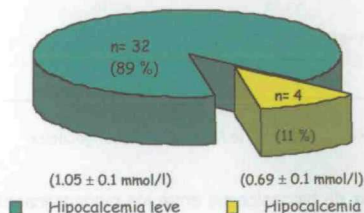
TIPO MENINGOCOCO	X	± SD	Mínimo - Máximo	P
B (n = 24)	1.10	0.15	0.6 - 1.31	< 0.05
C (n = 6)	0.90	0.12	0.7 - 1.10	

IV.3.3) Incidencia en la meningitis meningocócica: Ninguno tuvo hipocalcemia (Tabla HC-III).

IV.2) Edad, sexo, época de ingreso y fármacos previos: No se encontraron diferencias entre los valores de Cal respecto a la edad, sexo, época de ingreso, administración previa de vitamina D, expansores o antibióticos en los niños con enfermedad meningocócica invasiva o meningococemia. Tampoco hubo diferencias en la incidencia de hipocalcemia, excepto en los niños que no recibieron antibioterapia previa en los que la incidencia de hipocalcemia fue mayor. No obstante esta diferencia no se mantuvo al excluir del análisis los niños con meningitis meningocócica.

IV.3) Intensidad de la hipocalcemia: De 36 niños con hipocalcemia, en cuatro (11 %) el Cal fue menor de 0.80 mmol/l (hipocalcemia grave) (0.69 ± 0.1 mmol/l), y mayor de 0.80 mmol/l (hipocalcemia leve) (1.05 ± 0.1 mmol/l), en 32 (89 %). Los niños con hipocalcemia grave mostraron una edad más baja (1.25 ± 0.9 años) que los que tenían hipocalcemia leve (4.25 ± 3.25 años) ($p < 0.05$) (Figura 4).

INCIDENCIA DE HIPOCALCEMIA LEVE Y GRAVE



EDAD E HIPOCALCEMIA LEVE Y GRAVE

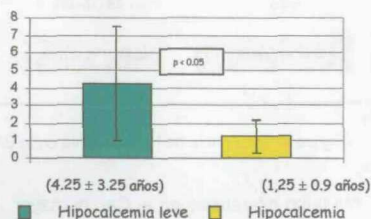


Figura 4: Hipocalcemia leve y grave en la MC: Incidencia y diferencias según edad

No se encontraron diferencias respecto al sexo, época de ingreso, administración previa de vitamina D, expansores o antibióticos entre los pacientes con hipocalcemia grave o leve.

IV.4) Calcio sérico y complicaciones:

IV.4.1) Relacionadas con hipocalcemia:

IV.4.1.1) Clínicas: Un paciente con meningococemia y meningitis meningocócica presentó una crisis convulsiva tónico-clónica generalizada. El Cal fue de 0.86 mmol/l. Ningún otro paciente presentó clínica de hiperexcitabilidad neuromuscular.

IV.4.1.2) Electrocardiográficas: Tres niños presentaron alteraciones sugestivas de hipocalcemia. Ninguno de ellos tenía hipocalcemia grave. El Cal fue más bajo que en los que no presentaban alteraciones electrocardiográficas (0.93 ± 0.07 vs 1.13 ± 0.16 mmol/l) ($p < 0.05$). Seleccionando los niños con hipocalcemia, ($n = 36$) el Cal no fue significativamente más bajo (0.93 ± 0.06 vs 1.02 ± 0.15 mmol/l).

IV.4.1.3) Función miocárdica: En 17 niños con meningococemia se realizó estudio ecocardiográfico. Siete de ellos presentaban un déficit de la contractibilidad miocárdica, estando este hallazgo relacionado con la presencia de shock meningocócico ($p < 0.01$). En los niños con hipocalcemia ($n = 13$), se detectó disminución de la contractibilidad en algo más de la mitad ($n = 7$). En todos ellos la hipocalcemia fue leve. En los normocalcémicos ($n = 4$), la contractibilidad fue normal. El Cal fue significativamente más bajo en los que tenían contractibilidad disminuida (1 ± 0.1 vs 1.17 ± 0.05 mmol/l) ($p < 0.001$) pero la incidencia de hipocalcemia no fue significativamente mayor. Al seleccionar los niños con hipocalcemia, el Cal fue también más bajo en los que tenían disminución de la función miocárdica ($n = 7$; 1 ± 0.1 vs $n = 6$; 1.13 ± 0.03 mmol/l) ($p = 0.01$).

IV.4.2) Relacionadas con sepsis meningocócica

IV.4.2.1) Shock: De 52 niños con meningococemia, 25 tenían shock endotóxico (Tabla S-I)

TABLA S - I: INCIDENCIA DE SHOCK EN LA ENFERMEDAD MENINGOCÓCICA INVASIVA

	SIRS - I	S S	SHOCK SÉPTICO
EMI (n = 64)	12 (19 %)	27 (42 %)	25 (39 %): SSTE = 12; SSTA = 13
MC (n = 52)		27 (52 %)	25 (48 %): SSTE = 12; SSTA = 13
MP (n = 12)	12 (100 %)		

SIRS - I: Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica de etiología infecciosa; SS: Síndrome séptico; SSTE: Shock séptico temprano; SSTA: Shock séptico tardío

IV.4.2.1.a) Calcio iónico: En los niños con meningococemia y shock el Cal fue significativamente inferior al de los niños sin shock, al igual que la incidencia de hipocalcemia. La gravedad del shock y la disminución del Cal estuvieron asociadas significativamente, pero la incidencia de hipocalcemia no fue mayor. La hipocalcemia grave no se asoció con mayor incidencia de shock o mayor gravedad del mismo (Tabla S - II).

TABLA S - II: SHOCK E HIPOCALCEMIA EN LA SEPSIS MENINGOCÓCICA

	Ca ²⁺ IÓNICO			H C			H C		
	X	± SD	P	S	N	P	LEVE	GRAVE	P
SS (27)	1.18	0.09	< 0.001	12	15	< 0.001	12	0	NS
SHOCK (25)	0.98	0.16		24	1		20	4	
SSTE (12)	1.05	0.13	< 0.05	11	1	NS	10	1	NS
SSTA (13)	0.91	0.16		13	0		10	3	

SS: Síndrome séptico; SSTE: Shock séptico temprano; SSTA: Shock séptico tardío

IV.4.2.1.b) Respuesta a inotrópicos: Para valorar este efecto se consideraron como tratados, los niños que recibieron dopamina a dosis inotrópicas (> 5 mg/kg/minuto) y el resto [incluyendo los que recibieron dosis dopaminérgicas (< 5 mg/kg/minuto)], como no tratados. Los tratados mostraron un Cal basal y control inferior a los no tratados (Tabla S - III).

TABLA S - III: CALCIO IÓNICO E INOTRÓPICOS

DOPAMINA	N	Cal BASAL	P	N	Cal CONTROL	P
SI (> 5 µg/kg/min)	33	1.00 ± 0.16	< 0.001	31	1.16 ± 0.14	< 0.001
NO (< 5 µg/kg/min)	19	1.21 ± 0.07		13	1.34 ± 0.01	

La incidencia de hipocalcemia fue mayor en los tratados con inotrópicos, tanto al ingreso [30 (91 %) de 33 niños frente a seis (32 %) de 19; $p < 0.001$], como a las 24 horas [13 (42 %) de 31 niños frente a ninguno; $p < 0.01$].

Dado que algunos de los tratados ($n = 7$) solo presentaban un síndrome séptico sin llegar a cumplir los criterios de shock endotóxico, al seleccionar solo los niños con shock, no se pudo demostrar si el Cal fue más bajo o la incidencia de hipocalcemia mayor en los tratados, ya que todos lo fueron.

Encontramos correlación negativa entre Cal basal ($R = -0.69$; límites de confianza = $-0.81 < R < -0.48$), o control de 24 horas ($R = -0.51$; límites de confianza = $-0.72 < R < -0.19$) y dosis de

dopamina. Para esclarecer la influencia del Cal sobre las necesidades de dopamina seleccionamos los pacientes tratados, en los que la correlación fue más baja tanto en el Cal basal ($R = -0.52$; límites de confianza = $-0.75 < R < 0.28$), o como en el control de 24 horas ($R = -0.19$; límites de confianza = $-0.57 < R < 0.62$). Se observó entonces que los pacientes con hipocalcemia basal o persistente a las 24 horas, no precisaron dosis mayores que los normocalcémicos. No hubo por tanto asociación entre la necesidad de mayores dosis de dopamina y la presencia de hipocalcemia. Además en los niños en los que la hipocalcemia corrigió espontáneamente o con tratamiento, fue preciso utilizar dosis similares que en los que persistió la hipocalcemia (Tabla S - IV).

TABLA S - IV: HIPOCALCEMIA Y NECESIDADES DE INOTRÓPICOS (DOPAMINA $> 5 \mu\text{g/kg/minuto}$)

HIPOCALCEMIA BASAL	N	DP $\mu\text{g/kg/minuto}$	P	HIPOCALCEMIA CONTROL	N	DP $\mu\text{g/kg/minuto}$	P
NO	3	7 ± 1	NS	NO	18	10.6 ± 6	NS
SI	30	12 ± 5		SI	13	12 ± 4	

HIPOCALCEMIA BASAL: Al ingreso; DP: Dopamina; HIPOCALCEMIA CONTROL: A las 24 horas de evolución

Para estudiar la relación entre intensidad de la hipocalcemia, dosis de dopamina, y necesidad asociar más de un inotrópico, seleccionamos los niños con hipocalcemia. En los que necesitaron más de 10 mg/kg/minuto , o asociación de dobutamina, la hipocalcemia fue más intensa en los que precisaron dosis menores o un solo inotrópico. No obstante estos hallazgos no se mantuvieron en los niños con hipocalcemia persistente más de 24 horas (Tabla S - V).

TABLA S - V: HIPOCALCEMIA Y DOSIS - ASOCIACIONES DE INOTRÓPICOS

INOTRÓPICO	N	Cal BASAL	P	N	Cal CONTROL	P
DOPAMINA $< 10 \mu\text{g/kg/minuto}$	16	1.04 ± 0.14	< 0.05	5	1.05 ± 0.9	NS
DOPAMINA $> 10 \mu\text{g/kg/minuto}$	14	0.92 ± 0.14		8	1.01 ± 0.1	
DOPAMINA $> 5 \mu\text{g/kg/minuto}$	18	1.06 ± 0.09	< 0.001	5	1.08 ± 0.06	NS
DOPAMINA $> 5 \mu\text{g/kg/minuto}$ + DOBUTAMINA	12	0.87 ± 0.15		8	1.00 ± 0.09	

Los niños con hipocalcemia grave al ingreso no precisaron dosis más elevadas de dopamina (17 ± 9 vs $10.8 \pm 4 \text{ mg/kg/minuto}$; $p = 0.11$). Al estudiar los niños que recibían dopamina a más de 10 mg/kg/minuto no se encontró relación entre hipocalcemia grave y necesidades elevadas de inotrópicos, pero al computar los niños que precisaron asociación de dobutamina se pudo establecer relación entre hipocalcemia grave y necesidad de más de un inotrópico (Figura 5).

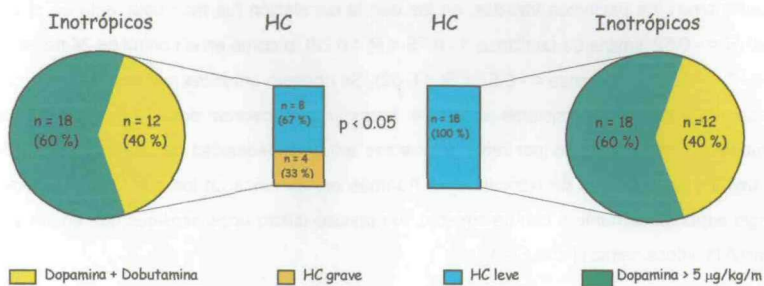


Figura 5: Gravedad de la hipocalcemia y necesidades de fármacos inotrópicos

Encontramos débil correlación negativa entre Cal al ingreso ($R = -0.62$; límite de confianza = $-0.81 < R < -0.19$), o control de 24 horas ($R = 0.47$; límite de confianza = $-0.74 < R < -0.40$) y duración del tratamiento con inotrópicos. Los que normalizaron el Cal en las primeras 24 horas no necesitaron menos tiempo ($n = 15$; 48 ± 32 horas) que aquellos en los que la hipocalcemia persistió más de 24 horas ($n = 11$; 70 ± 33 horas) ($p < 0.09$). Sin embargo, los niños con hipocalcemia grave necesitaron más tiempo de tratamiento ($n=2$; 120 vs $n=20$; 58 ± 31 horas) que los que tenían hipocalcemia leve ($p < 0.05$).

IV.4.2.2) Coagulación: Los niños con meningococemia y coagulopatía de consumo mostraron un Cal significativamente más bajo. En la coagulopatía grave, el Cal fue significativamente más bajo que en la leve (Tabla CID - I).

TABLA CID - I: CALCIO IÓNICO Y COAGULACIÓN EN LA MENINGOCOCEMIA

COAGULACIÓN	N	X	± SD	Mínimo - Máximo	P
NO CID	16	1.20	0.09	1.05 - 1.34	< 0.001
CID	36	1.03	0.17	0.60 - 1.26	
NO CID	16	1.20	0.09	1.05 - 1.34	NS
CID LEVE	17	1.13	0.13	0.77 - 1.26	
NO CID	16	1.20	0.09	1.05 - 1.34	< 0.001
CID GRAVE	19	0.90	0.15	0.60 - 1.13	
CID LEVE	17	1.12	0.12	0.77 - 1.26	< 0.001
CID GRAVE	19	0.90	0.15	0.60 - 1.13	

La incidencia de hipocalcemia fue mayor en los niños con coagulopatía de consumo grave ($p < 0.001$) (Tabla CID-II).

TABLA CID - II: HIPOCALCEMIA Y COAGULACIÓN EN LA MENINGOCOCEMIA

MENINGOCOCEMIA (n = 52)	CID		P	CID		P	CID		P	CID		P
	N	S		N	L		N	G		L	G	
Ca ²⁺ NORMAL	8	8	NS	8	8	NS	8	8	< 0.001	8	0	< 0.001
HIPOCALCEMIA	8	28		8	9		8	19		9	19	

L: CID leve; G: CID grave

Cuando se excluyeron los pacientes sin shock, el Cal no fue diferente en los niños con o sin CID, fuera esta grave o leve. La incidencia de hipocalcemia tampoco fue mayor.

IV.4.3) Complicaciones relacionadas con shock séptico meningocócico:

IV.4.3.1) Ca²⁺ iónico e incidencia de complicaciones: Cuando se analizaron todos los niños con enfermedad meningocócica invasiva, existió correlación negativa entre Cal y número de complicaciones ($R = -0.68$; límite de confianza: $-0.80 < R < -0.50$). El Cal de los que tuvieron una o más complicaciones fue más bajo, y la incidencia de hipocalcemia mayor (Tabla CP - I).

TABLA CP - I: Cal Y COMPLICACIONES: NIÑOS CON MENINGOCOCEMIA (N = 52)

COMPLICACIONES	Cal		P	HIPOCALCEMIA		P
	X	± SD		N	S	
NINGUNA	1.16	0.10	< 0.001	16	18	< 0.01
UNA O MÁS	0.93	0.16		0	18	
NINGUNA	1.16	0.09	< 0.001	16	18	< 0.01
DOS O MÁS	0.91	0.16		0	13	
NINGUNA	1.16	0.09	< 0.001	16	18	< 0.05
TRES O MÁS	0.87	0.18		0	9	

Al seleccionar los niños con shock séptico meningocócico, con una o más complicaciones presentaron un Cal más bajo, pero la incidencia de hipocalcemia no fue mayor (Tabla CP-I-A).

TABLA CP - I - A: Cal Y COMPLICACIONES: NIÑOS CON SHOCK MENINGOCÓCICO (N = 25)

COMPLICACIONES	Cal		p	HIPOCALCEMIA		P
	X	± SD		N	S	
NINGUNA	1.10	0.09	< 0.05	1	6	NS
UNA O MÁS	0.93	0.16		0	18	
NINGUNA	1.10	0.09	< 0.05	1	6	NS
DOS O MÁS	0.90	0.16		0	13	
NINGUNA	1.10	0.09	< 0.01	1	6	NS
TRES O MÁS	0.87	0.18		0	9	

Seleccionando los niños con hipocalcemia, el Cal fue más bajo en los que tenían una o más complicaciones, pero la incidencia de hipocalcemia grave solo fue mayor en los de tres complicaciones o más (Tabla CP - II).

TABLA CP - II: INTENSIDAD DE LA HIPOCALCEMIA Y COMPLICACIONES: NIÑOS CON MENINGOCOCÉMIA

COMPLICACIONES	Cal		P	HIPOCALCEMIA (n = 36)		P
	X	± SD		LEVE	GRAVE	
NINGUNA	1.10	0.08	< 0.001	18	0	NS
UNA O MÁS	0.93	0.16		14	4	
NINGUNA	1.10	0.06	< 0.001	18	0	NS
DOS O MÁS	0.91	0.17		10	3	
NINGUNA	1.10	0.06	< 0.01	18	0	< 0.05
TRES O MÁS	0.87	0.18		6	3	

En los niños con shock e hipocalcemia, el Cal fue más bajo en los que tenían una o más complicaciones, pero la incidencia de hipocalcemia grave no fue mayor (Tabla CP-II- A).

TABLA CP-II - A: INTENSIDAD DE LA HIPOCALCEMIA Y COMPLICACIONES: SHOCK MENINGOCÓCICO

COMPLICACIONES	Cal		P	HIPOCALCEMIA (n = 24)		P
	X	± SD		LEVE	GRAVE	
NINGUNA	1.08	0.08	< 0.05	6	0	NS
UNA O MÁS	0.93	0.16		14	4	
NINGUNA	1.08	0.08	< 0.05	6	0	NS
DOS O MÁS	0.90	0.16		10	3	
NINGUNA	1.08	0.08	< 0.05	6	0	NS
TRES O MÁS	0.87	0.18		6	3	

El Cal, la incidencia de hipocalcemia, y su intensidad (leve o grave) no fueron significativamente mayores al comparar entre sí los pacientes con una, dos, tres o más complicaciones

IV.4.3.2) Análisis de las diferentes complicaciones:

IV.4.3.2.a) Insuficiencia renal: Dieciséis niños (31 %) presentaron insuficiencia renal, once como necrosis tubular (NT) (69 %) y cinco, de tipo prerrenal (PR) (31 %). Los niños con insuficiencia renal presentaron un Cal al ingreso más bajo, y una incidencia de hipocalcemia significativamente mayor.

El descenso del Cal fue similar en los niños con insuficiencia renal de tipo prerrenal y tipo necrosis tubular. Aunque los que tenían necrosis tubular mostraron mayor incidencia de hipocalcemia, respecto a los que no tenían insuficiencia renal, en los pacientes con insuficiencia renal tipo prerrenal y necrosis tubular la incidencia de hipocalcemia fue similar.

No hubo diferencias en cuanto a la gravedad de la hipocalcemia entre los niños con o sin insuficiencia renal o los niños con insuficiencia prerrenal o necrosis tubular (Tabla CP - III).

TABLA CP - III: CALCIO IÓNICO E INSUFICIENCIA RENAL EN LA MENINGOCOCEMIA

	Cal			HIPOCALCEMIA			HIPOCALCEMIA		
	X	± SD	P	N	S	P	LEVE	GRAVE	P
NO	1.15	0.10	< 0.001	16	20	< 0.05	19	1	NS
SI	0.92	0.16		0	16		13	3	
PR	1.02	0.08	NS	-	5	NS	5	0	NS
NT	0.88	0.16		-	11		8	3	
NO	1.15	0.12	< 0.05	16	20	NS	19	1	NS
PR	1.02	0.07		0	5		5	0	
NO	1.15	0.12	< 0.001	16	20	< 0.01	19	1	NS
NT	0.88	0.16		0	11		8	3	

Al seleccionar los niños con shock séptico meningocócico, se mantuvieron las diferencias en el Cal, sin embargo la incidencia de hipocalcemia no fue significativamente mayor.

No hubo diferencias en cuanto a la gravedad de la hipocalcemia entre los diferentes tipos de niños con o sin insuficiencia renal (Tabla CP - III - A).

TABLA CP- III - A: CALCIO IÓNICO E INSUFICIENCIA RENAL EN EL SHOCK MENINGOCÓCICO

	Cal			HIPOCALCEMIA			HIPOCALCEMIA		
	X	± SD	P	N	S	P	LEVE	GRAVE	P
NO	1.07	0.14	< 0.01	1	8	NS	7	1	NS
SI	0.92	0.16		0	16		13	3	
PR	1.02	0.08	NS	-	5	NS	5	0	NS
NT	0.88	0.16		-	11		8	3	
NO	1.07	0.14	NS	1	8	NS	7	1	NS
PR	1.02	0.07		0	5		5	0	
NO	1.15	0.12	< 0.05	1	8	NS	12	1	NS
NT	0.88	0.16		0	11		8	3	

IV.4.3.2.b) Hemorragia digestiva alta: La incidencia fue del 17 % (9 casos). El Cal fue más bajo en los niños con hemorragia digestiva alta (0.9 ± 0.15 vs 1.12 ± 0.14) ($p < 0.001$) y la incidencia de hipocalcemia fue significativamente mayor ($p < 0.05$). Al seleccionar los niños con shock séptico meningocócico, estas diferencias no se mantuvieron.

IV.4.3.2.c) Síndrome de distres respiratorio del adulto: La incidencia de SDRA fue del 21 % (11 casos). El Cal fue más bajo en los niños con SDRA (0.87 ± 0.17 vs 1.14 ± 0.1) ($p < 0.001$) y la incidencia de hipocalcemia fue también mayor ($P < 0.01$). Al seleccionar los niños con shock séptico meningocócico, el Cal fue más bajo en los pacientes con SDRA (0.87 ± 0.17 vs 1.06 ± 0.1) ($p < 0.01$), pero la incidencia hipocalcemia no fue mayor.

IV.4.3.3) Síndrome de disfunción multiorgánica: La incidencia de SDMO fue del 15 % (8 casos). El Cal fue más bajo en los niños con SDMO (0.86 ± 0.19 vs 1.12 ± 0.13 ; $p = 0.001$), y la incidencia de hipocalcemia mayor ($p < 0.05$). Al seleccionar los pacientes con shock séptico meningocócico, el Cal permaneció más bajo en los que tenían SDMO que en el resto (0.86 ± 0.19 vs 1.03 ± 0.12 ; $p = 0.05$), pero la incidencia de hipocalcemia no fue mayor. No obstante la incidencia de normalización de la calcemia fue más elevada en los niños sin SDMO ($p < 0.01$). En los pacientes con shock séptico tardío, la corrección de la hipocalcemia mediante la administración de suplementos de calcio, no supuso una mayor incidencia de SDMO.

IV.5) Tiempo de hospitalización en cuidados intensivos: Excluyendo los niños que fallecieron antes de las 24 horas, existió correlación negativa entre Cal al ingreso ($R = -0.68$; límite de confianza - $0.47 < R < 0.81$) o Cal control ($R = -0.62$; límite de confianza - $0.30 < R <$

0.79) y días de estancia. Los niños con hipocalcemia al ingreso mostraron un tiempo de estancia en cuidados intensivos mayor que los no hipocalcémicos (4.4 ± 4 vs 2 ± 0.9 días; $p < 0.01$), y también cuando la hipocalcemia persistió más de 24 horas (6.8 ± 5 vs 2.7 ± 2.5 días; $p < 0.001$). Los niños con hipocalcemia grave requirieron igualmente mayor estancia (10.5 ± 8 vs 4 ± 3.8 días; $p < 0.05$). Los pacientes con estancias en cuidados intensivos superiores a tres o cinco días de estancia, mostraron una mayor incidencia de hipocalcemia. En los de más de cinco la incidencia de hipocalcemia grave también fue mayor (Tabla E - I - A).

TABLA E - I - A: Cal Y DÍAS DE INGRESO EN CUIDADOS INTENSIVOS: NIÑOS CON MENINGOCOCERIA

DÍAS DE INGRESO	Cal			HIPOCALCEMIA			HIPOCALCEMIA		
	X	± SD	P	N	S	P	L	G	P
UNO - DOS	1.18	0.09	< 0.001	11	12	NS	12	0	NS
MÁS DE DOS	1.03	0.15		5	21		19	2	
TRES O MENOS	1.17	0.08	< 0.001	15	20	< 0.05	20	0	NS
MÁS DE TRES	0.92	0.13		1	13		11	2	
CUATRO O MENOS	1.15	0.10	< 0.001	15	20	< 0.05	20	0	NS
MÁS DE CUATRO	0.86	0.13		1	13		11	2	

Cuando se seleccionaron los niños con shock séptico, los pacientes con hipocalcemia al ingreso, o persistente en las 24 horas siguientes no mostraron diferencias en cuanto al tiempo de estancia en cuidados intensivos. Tampoco los pacientes que tenían hipocalcemia grave requirieron un tiempo de ingreso significativamente mayor. En los niños con más de tres o cinco días de estancia la incidencia de hipocalcemia no fue mayor ni más grave.

TABLA E - I - B: Cal Y DÍAS DE INGRESO EN CUIDADOS INTENSIVOS (SHOCK SÉPTICO MENINGOCÓCICO)

DÍAS DE INGRESO	Cal			HIPOCALCEMIA			HIPOCALCEMIA		
	X	± SD	P	N	S	P	L	G	P
UNO - DOS	1.12	0.04	< 0.01	0	5	NS	5	0	NS
MÁS DE DOS	0.97	0.14		1	16		14	2	
TRES O MENOS	1.12	0.05	< 0.001	6	12	NS	9	0	NS
MÁS DE TRES	0.90	0.12		1	9		0	2	
CUATRO O MENOS	1.12	0.05	< 0.001	1	9	NS	9	0	NS
MÁS DE CUATRO	0.90	0.12		0	12		11	2	

IV.6) Evolución de la hipocalcemia: En los niños con meningococemia el Cal basal, fue más bajo que el control, diferencias que persistieron al analizar solo los que tenían

hipocalcemia al ingreso, indicando que niños inicialmente hipocalcémicos pasaron a ser normocalcémicos en 24 horas. Los pacientes con meningitis meningocócica no mostraron diferencias entre el Cal basal y control (Tabla F - I).

TABLA F - I: EVOLUCIÓN DE LA CALCEMIA

E M I	BASAL (INGRESO)					CONTROL DE 24 HORAS				
	N	X	SD	Mn - Mx	P	N	X	SD	Mn - Mx	
MC	52	1.08	± 0.16	0.60 - 1.34	< 0.001	44	1.23	± 0.14	0.90 - 1.40	
MC + HCI	36	1.00	± 0.15	0.60 - 1.17	< 0.05	34	1.18	± 0.14	0.90 - 1.40	
MM	12	1.26	± 0.07	1.18 - 1.39	NS	11	1.31	± 0.05	1.23 - 1.37	

HCI: Hipocalcemia al ingreso

Determinaciones seriadas de Cal: Se obtuvieron en 35 de los 36 niños con hipocalcemia:

- Pacientes con hipocalcemia leve al ingreso (n = 31): A las 24 horas de evolución, 22 niños (67 %) habían normalizado la calcemia espontáneamente. Entre las 24 y 72 horas la corrigieron ocho niños (24 %), tratados mediante aporte cálcico. El Cal al ingreso fue más bajo en los que normalizaron después de las primeras 24 horas (0.95 ± 0.08 vs 1.08 ± 0.07 mmol/l; $p < 0.001$). Solo un niño no llegó a normalizar la calcemia, aunque mantuvo niveles superiores a 0.80 mmol/l. Falleció por shock séptico tardío a las 48 horas de evolución.

- Pacientes con hipocalcemia grave al ingreso (n = 4): Dos la corrigieron, uno durante las primeras 24 horas de tratamiento y otro a las 48 horas. En los otros dos, no se normalizó la calcemia, aunque el tratamiento la elevó por encima de 0.8 mmol/l. Ambos fallecieron por meningococemia fulminante en menos de 18 horas de evolución (Tabla F-II).

TABLA F - II: EVOLUCIÓN DE LA CALCEMIA: HIPOCALCEMIA LEVE Y GRAVE

HIPOCALCEMIA (n = 35)		LEVE (n = 31)		GRAVE (n = 4)	
		TRATAMIENTO (APORTE Ca^{2+})		TRATAMIENTO (APORTE Ca^{2+})	
		N	S	N	S
NORMALIZACIÓN	24 h	22			1
	24 - 48 h		4		1
	48 - 72 h		4		
NO NORMALIZACIÓN			1		2
TOTAL		31		4	

Aunque los niños con hipocalcemia grave o leve tardaron un tiempo similar en normalizar la calcemia, el número de los que lograron normalizarla, fue menor (dos de cuatro, frente a 30 de

31; $p < 0.05$). Los niños con necrosis tubular necesitaron más tiempo (48 ± 18 horas vs 25 ± 11 horas; $p < 0.001$), y también los que presentaron SDMO (45 ± 20 vs 28 ± 14 horas; $p < 0.05$). La aparición de SDMO o necrosis tubular y la imposibilidad para la normalización de la calcemia estuvieron asociadas ($p < 0.01$ y $p < 0.05$ respectivamente), pero al seleccionar los niños con shock, las diferencias solo se mantuvieron en los pacientes con SDMO ($p < 0.05$). En los niños que no se consiguió restaurar la calcemia, la incidencia de SDMO fue mayor ($p < 0.05$).

IV.7) Mortalidad: Ningún niño con meningitis falleció. De los 52 con meningococemia, fallecieron cinco (9.6 %). El Cal al ingreso y al control fue menor en los que fallecieron, pero la mayor incidencia de hipocalcemia solo se relacionó con mayor mortalidad en los niños en los que la hipocalcemia persistía a las 24 horas (Tabla M - I - A). En los niños con hipocalcemia grave la mortalidad no fue mayor. Cuando se seleccionaron los niños con shock séptico, el Cal no fue más bajo en los fallecidos, ni la incidencia de hipocalcemia fue mayor (Tabla M - I - B).

TABLA M - I - A: Cal, MORTALIDAD Y SUPERVIVENCIA: NIÑOS CON MENINGOCOCEMIA

MORTALIDAD / SUPERVIVENCIA		Cal		P	HIPOCALCEMIA		P
		X	± SD		N	S	
Cal BASAL	VIVOS (n = 47)	1.10	0.15	< 0.01	16	31	NS
	FALLECIDOS (n = 5)	0.89	0.20		0	5	
Cal CONTROL	VIVOS (n = 40)	1.23	0.14	< 0.05	34	10	< 0.05
	FALLECIDOS (n = 4)	1.06	0.13		1	3	

TABLA M - I - B: Cal MORTALIDAD Y SUPERVIVENCIA EN EL SHOCK SÉPTICO MENINGOCÓCICO

MORTALIDAD / SUPERVIVENCIA		Cal		P	HIPOCALCEMIA		P
		X	± SD		N	S	
Cal BASAL	VIVOS (n = 20)	1.00	0.15	NS	1	19	NS
	FALLECIDOS (n = 5)	0.9	0.20		0	5	
Cal CONTROL	VIVOS (n = 19)	1.15	0.14	NS	11	8	NS
	FALLECIDOS (n = 4)	1.06	0.13		1	3	

En los hipocalcémicos, la mortalidad y la imposibilidad para restaurar la calcemia estuvieron asociadas ($p < 0.01$). La asociación se mantuvo en los niños con shock séptico ($p < 0.05$), pero no al seleccionar los que tenían SDMO.

V) HORMONAS REGULADORAS

V.1) HORMONA PARATIROIDEA:

V.1.1) Grupo patológico I:

V.1.1.1) Niveles de PTH: En los 21 niños seleccionados, la PTHmm fue superior, en el rango del hiperparatiroidismo, a la del grupo control (430 ± 183 vs 215 ± 55.7 pg/ml; $p < 0.001$), diferencia que se mantuvo en los niños con meningococemia (491 ± 144 vs 215 ± 55 pg/ml; $p < 0.001$), pero no en los que tenían meningitis meningocócica (Figura 6 y Tabla CP - IV).

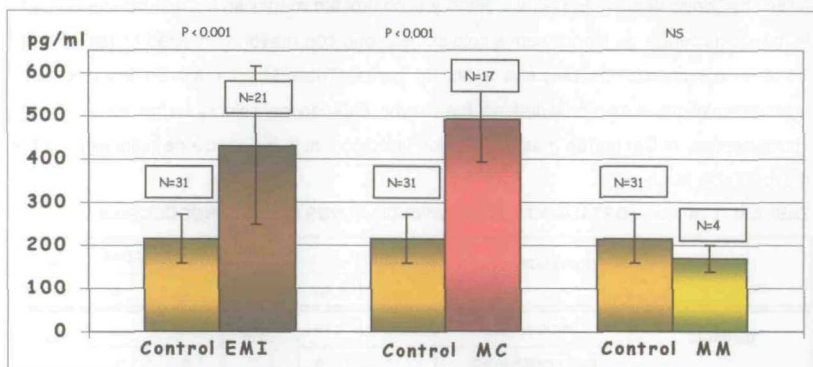


Figura 6: PTHmm (Grupo patológico I) en la EMI, la Meningococemia y la Meningitis Meningocócica

No hubo diferencias entre el valor basal y el control. La PTHmm fue más alta en los niños con meningococemia que en los que tenían meningitis meningocócica (491 ± 144 vs 169 ± 30 pg/ml; $p < 0.01$). De los 17 niños con meningococemia, 15 (88 %) tenían hiperparatiroidismo. En ningún niño se detectaron niveles compatibles con hipoparatiroidismo. En los niños con meningitis meningocócica la PTH fue normal. La incidencia de hiperparatiroidismo fue significativamente mayor en los niños con meningococemia (Tabla PTHmm - I).

TABLA PTHmm - I: NIVELES DE PTHmm EN LA EMI: GRUPO PATOLÓGICO I

EMI N = 21	H P P T H (pg/ml)					P	P T H N O R M A L (pg/ml)				
	N	X	± SD	Mn-Mx	%		N	X	± SD	Mn-Mx	%
TOTAL	15	526	110	360-715	71		6	189	51	140-283	29
MC (17)	15	526	110	360-715	88	< 0.01	2	227	78	172-283	12
MM (4)	0						4	169	30	140-210	100

HPPTH: Hiperparatiroidismo; NPTH: Hormona paratiroidea normal

V.1.1.2) Calcio iónico y PTHmm: El Cal y la PTHmm se determinaron en 17 niños con meningococemia. El Cal fue inferior en los niños con hiperparatiroidismo pero sin significación estadística.

Quince presentaron hiperparatiroidismo, 10 con hipocalcemia y cinco con normocalcemia. En los que tenían hipocalcemia la PTHmm fue más alta que en los normocalcémicos (563 ± 85 vs 388 ± 153 pg/ml; $p < 0.01$) y que en el control (563 ± 85 vs 215 ± 55 pg/ml; $p < 0.001$). En los normocalcémicos la PTHmm también fue más alta que en el control (388 ± 153 vs 215 ± 55 pg/ml; $p < 0.01$) (Figura 7).

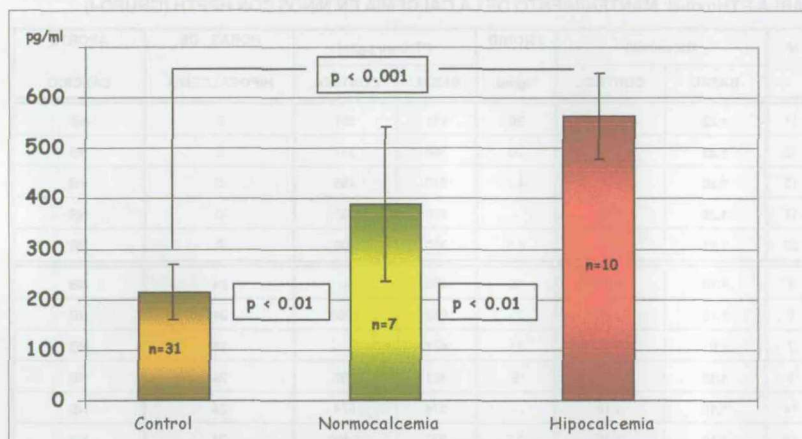


Figura 7: PTHmm (Grupo patológico I) en niños con MC, normo e hipocalcémicos frente a controles sanos

La incidencia de hiperparatiroidismo no fue mayor en los hipocalcémicos (Tabla PTHmm - II).

TABLA PTHmm -II: Cal (mmol/l) Y PTHmm (pg/ml) EN LA MENINGOCOCEMIA: GRUPO PATOLÓGICO I

MENINGOCOCEMIA N = 17	HIPOCALCEMIA					NORMOCALCEMIA				
	N	X	± SD	%	PTHmm	N	X	± SD	%	PTHmm
PTH NORMAL (2)	0					2	1.20	0.07	100	227 ± 78
HPPTH (15)	10	1.08	0.07	66	563 ± 85	5	1.20	0.02	33	452 ± 126

V.1.1.3) Mantenimiento de la calcemia: El disponer de valores de PTHmm basal y control (a las 24 horas de evolución), permitió estudiar el comportamiento de la hormona en relación con la persistencia o no de hipocalcemia.

De los 15 pacientes con hiperparatiroidismo, cinco (Grupo A), no presentaron hipocalcemia al

ingreso. Ocho (Grupo B), restablecieron la calcemia sin tratamiento antes de las primeras 24 horas de evolución. En los dos restantes (Grupo C) la calcemia corrigió a las 36 horas de evolución, con aportes extras de calcio.

En el grupo A no hubo diferencias significativas entre los niveles de PTHmm basal y control, pero sí en el grupo B ($p < 0.05$). Entre los tres grupos no hubo diferencias en los niveles basales pero si las hubo respecto a los niveles de PTHmm control entre los grupos A y B ($p < 0.05$) (Tabla PTHmm-III).

TABLA PTHmm-III: MANTENIMIENTO DE LA CALCEMIA EN NIÑOS CON HPPTH (GRUPO-I)

Nº	Cal mmol/l		25(OH)D Ng/ml	PTHmm pg/ml		HORAS DE HIPOCALCEMIA	APORTE CÁLCICO
	BASAL	CONTROL		BASAL	CONTROL		
11	1.22	1.37	20	451	391	0	NB
12	1.22	1.37	20	386	337	0	NB
13	1.20	1.30	4.7	670	495	0	NB
17	1.25	1.37	-	395	603	0	NB
22	1.21	1.35	6.5	360	400	0	NB
4	1.13	1.33	19	465	-	24	NB
5	1.13	1.25	12	668	1288	24	NB
7	1.01	1.18	11	471	-	18	NB
8	1.13	1.33	9	461	697	24	NB
14	1.15	1.19	-	574	574	24	NB
15	1.16	1.35	2.7	573	1.400	24	NB
16	1.07	1.21	-	546	-	18	NB
21	1.00	1.19	13	612	-	24	NB
19	1.00	1.16	8		-	36	TTO
24	0.99	1.06	7	549	-	36	TTO

GRUPO	PTHmm pg / ml			
	Basal	P	Control	P
A	452 ± 126	NS	445 ± 105	< 0.05
B	529 ± 87	< 0.05	989 ± 414	
C	632 ± 117			

Grupo A: Cal normal al ingreso; **Grupo B:** Cal normal antes de 24 h; **Grupo C:** Cal normal después de 24 h. NB: Aporte de necesidades basales de Ca^{2+} . TTO: Tratamiento con aportes extras de Ca^{2+} .

V.1.2.1) Niveles de PTH: La PTHmi se determinó solo al ingreso. En los 32 niños en que se midió, los niveles fueron superiores (rango de hiperparatiroidismo) a los controles (98.6 ± 83 vs 24 ± 7.5 pg/ml; $p < 0.001$), diferencia que se mantuvo en los niños con meningococemia (116 ± 82 vs 24 ± 7.5 pg/ml; $p < 0.001$), pero no en los que tenían meningitis meningocócica. La PTHmi fue más alta en los niños con meningococemia que en los que tenían meningitis meningocócica (116 ± 82 vs 20 ± 11 ; $p < 0.001$). De los 26 niños con meningococemia, 25 (96 %) tenían hiperparatiroidismo. En ningún niño se detectó hipoparatiroidismo. En los niños con meningitis meningocócica la PTH fue normal (Figura 8 y Tabla CP - IV).

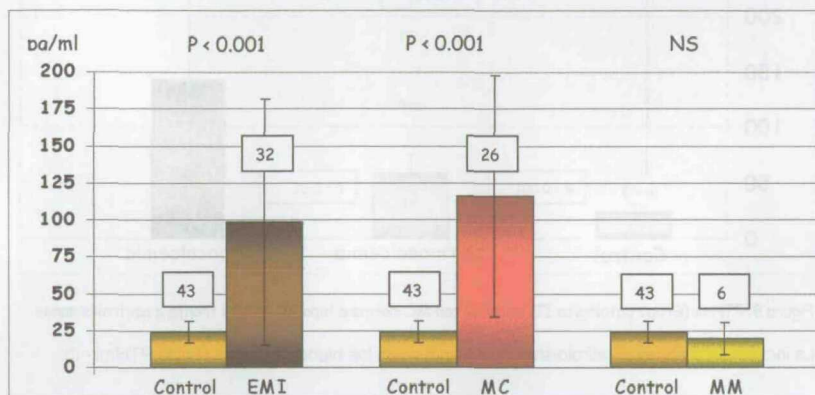


Figura 8: PTHmi (Grupo patológico II) en la EMI, la Meningococemia y la Meningitis Meningocócica. La incidencia de hiperparatiroidismo fue mayor en los niños con meningococemia (Tabla PTHmi-I).

TABLA PTHmi - I: NIVELES DE PTHmi EN LA EMI: GRUPO PATOLÓGICO II

EMI N = 32	HP PTH (pg/ml)					P	PTH NORMAL (pg/ml)				
	N	X	± SD	Mn-Mx	%		N	X	± SD	Mn-Mx	%
TOTAL	25	120	83	44-271	78		7	20	10	10-39	22
MC (26)	25	120	83	44-271	96	< 0.01	1	25			4
MM (6)	0						6	20	11	10-39	100

HPPTH: Hiperparatiroidismo; NPTH: Hormona paratiroidea normal

V.1.2.2) Calcio iónico y PTHmi : Se determinaron en 26 niños con meningococemia. El Cal fue más bajo en los niños con hiperparatiroidismo, pero no significativamente. Veinticinco tenían hiperparatiroidismo, 17 con hipocalcemia y siete con normocalcemia. En los hipocalcémicos, la

hiperparatiroidismo, 17 con hipocalcemia y siete con normocalcemia. En los hipocalcémicos, la PTHmi fue más alta que en los normocalcémicos (143 ± 86 vs 59 ± 16 pg/ml; $p < 0.01$) y que en el control (143 ± 86 vs 24 ± 7.5 pg/ml; $p < 0.001$). En los normocalcémicos la PTHmi también fue más alta que en el control (59 ± 16 vs 24 ± 7.5 pg/ml; $p < 0.001$) (Figura 9).

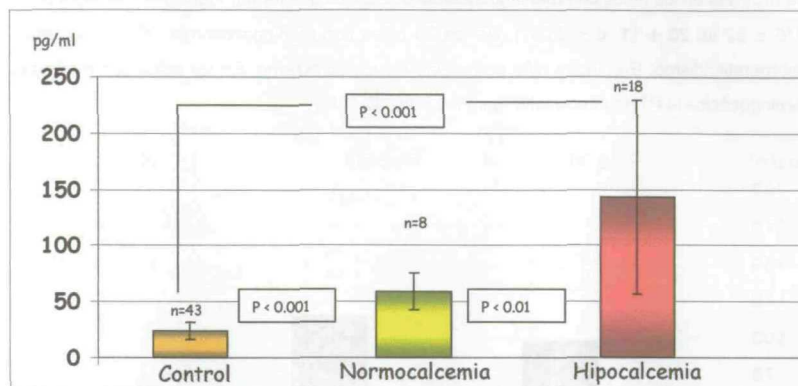


Figura 9: PTHmi (Grupo patológico II) en niños con MC, normo e hipocalcémicos frente a controles sanos
La incidencia de hiperparatiroidismo no fue mayor en los hipocalcémicos (Tabla PTHmi - II).

TABLA PTHmi - II: Cal Y PTHi EN LA MENINGOCOCEMIA: GRUPO PATOLÓGICO II

MENINGOCOCEMIA N = 26	HIPOCALCEMIA					NORMOCALCEMIA				
	N	X	± SD	%	PTHi	N	X	± SD	%	PTHi
PTH NORMAL (1)	0					1	1.26		100	25
HPPTH (25)	18	0.97	0.19	66	143 ± 87	7	1.27	0.07	33	65 ± 10

V.1.2.3) Gravedad de la hipocalcemia y PTHmi: No hubo diferencias en el nivel de PTHmi de los niños con hipocalcemia leve o grave ($n = 14; 137 \pm 87$ vs $n = 4; 161 \pm 95$ pg/ml; $p = 0.59$).

V.1.3) Grupos patológicos I y II fusionados:

A fin de disponer de una mayor casuística para valorar la función paratiroidea, se compararon ambos grupos. La incidencia de hiperparatiroidismo en uno u otro grupo no fue significativamente diferente, por lo que a este respecto se consideraron como un solo.

V.1.3.1) Incidencia de hiperparatiroidismo: Cuarenta niños (75 %) de 53 presentaron

con meningococemia. Ninguno con meningitis meningocócica presentó hiperparatiroidismo. La incidencia de hiperparatiroidismo fue mayor en los niños con meningococemia ($p < 0.0001$).

V.1.3.2) Calcio iónico y respuesta paratiroidea: En los niños con meningococemia el Cal fue más bajo en los que tenían hiperparatiroidismo (1.08 ± 0.17 vs 1.22 ± 0.03 mmol/l; $p < 0.05$). De los niños con hiperparatiroidismo, 28 presentaron hipocalcemia y 12 no (Tabla PTH - I)

TABLA PTH - I: Cal (mmol/l) Y PTH EN LA MENINGOCOCEMIA: GRUPOS I Y II UNIDOS

MENINGOCOCEMIA N = 43	HIPOCALCEMIA				NORMOCALCEMIA			
	N	X	± SD	%	N	X	± SD	%
PTH NORMAL (3)	0				3	1.22	0.03	100
HPPTH (40)	28	1.01	0.16	70	12	1.26	0.06	30

V.1.3.3) Incidencia de hipocalcemia: En los niños con hiperparatiroidismo, la incidencia de hipocalcemia fue significativamente mayor, tanto al considerar todo el grupo (enfermedad meningocócica invasiva), como los niños con meningococemia. Ningún niño con PTH normal presentó hipocalcemia (Tabla PTH - II).

TABLA PTH - II: HIPOCALCEMIA E HIPERPARATIROIDISMO: GRUPOS I Y II UNIDOS

PTH	HIPOCALCEMIA (E M I)			HIPOCALCEMIA (M C)			HIPOCALCEMIA (M M)		
	S	N	P	S	N	P	S	N	P
PTH NORMAL (n = 13)	0	13	< 0.001	0	3	< 0.05	0	10	
HPPTH (n = 40)	28	12		28	12		0	0	

V.1.3.4) Evolución de la calcemia: Para establecer la influencia del shock y el SDMO sobre la respuesta a la PTH y el comportamiento del Cal, se compararon los niños con hiperparatiroidismo y Cal normal al ingreso, con la globalidad de los niños con hipocalcemia, y con tres grupos diferenciados de según la evolución de la hipocalcemia.

Se observó que la PTH pudo mantener la calcemia desde el ingreso en una proporción significativa de los niños que no tenían shock ($p < 0.01$), sin embargo estos hallazgos no se mantuvieron al seleccionar los niños que presentaban SDMO. Además en los niños con shock o SDMO la corrección de la hipocalcemia fue más tardía o no se realizó (Tabla HPPTH-Cal-A).

TABLA HPPTH-Cal-A: EFECTIVIDAD DE LA RESPUESTA HIPERPARATIROIDEA EN LA MC (*)

CALCIO SÉRICO	SHOCK			SDMO		
	N	S	P	N	S	P
NORMAL	11	1	< 0.01	12	0	NS
HIPOCALCEMIA	9	19		22	6	
HIPOCALCEMIA < 24 HORAS	8	12	< 0.01	19	1	NS
HIPOCALCEMIA > 24 HORAS	1	5	< 0.05	3	3	< 0.05
NO CORRIGE	0	2	< 0.01	0	2	< 0.05

(*) Se comparan los pacientes con hiperparatiroidismo y Cal normal al ingreso, con los pacientes con hiperparatiroidismo e hipocalcemia, hipocalcemia corregida en menos de 24 horas, hipocalcemia corregida en más de 24 horas, e hipocalcemia no corregida

Para aclarar este resultado se compararon entre si los niños con y sin shock séptico tardío, situación muy cercana al SDMO. De los 30 niños que no lo presentaban, el hiperparatiroidismo mantuvo la calcemia normal desde el ingreso en 12 de ellos. Esto no fue posible en ninguno de los 10 niños con shock séptico tardío ($p < 0.05$) (Figura 10).

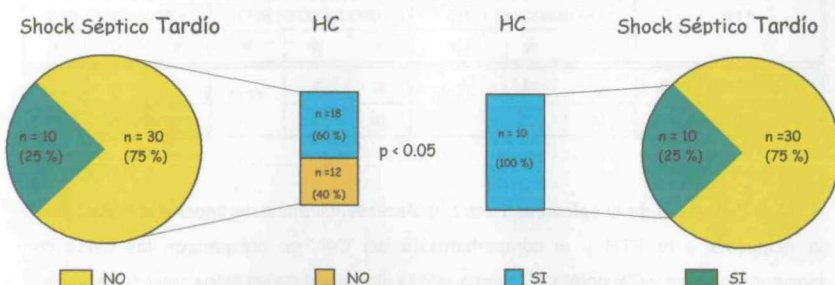


Figura 10: Incidencia de HC en niños con shock séptico tardío e hiperparatiroidismo

La selección de los niños con hipocalcemia mostró que los que tenían shock no precisaron tratamiento con aportes extras de calcio con más frecuencia que los que no lo tenían shock, pero si los que presentaban SDMO (Tabla HPPTH - Cal-TTO- A).

Al excluir los que no respondieron al tratamiento, los resultados fueron similares (Tabla HPPTH - Cal-TTO - B).

TABLA HPPTH-Cal-TTO-A: TRATAMIENTO DE LA HIPOCALCEMIA EN PACIENTES CON SHOCK O SDMO

TRATAMIENTO	SHOCK			SDMO		
	N	S	P	N	S	P
NO	8	11	NS	18	1	< 0.01
SI	1	8		4	5	

TABLA HPPTH-Cal-TTO-B: TRATAMIENTO DE LA HIPOCALCEMIA EN PACIENTES CON SHOCK O SDMO

TRATAMIENTO	SHOCK			SDMO		
	N	S	P	N	S	P
NO	8	11	NS	18	1	< 0.05
SI	1	6		4	3	

La corrección de la hipocalcemia no fue más lenta en los niños con shock, pero si en los que presentaban SDMO (Figura 11 y Tabla HPPTH-Cal-C).

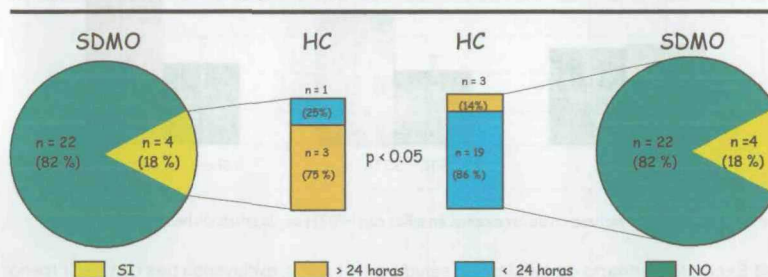


Figura 11: Efectividad de la respuesta paratiroidea (duración de la hipocalcemia) en niños con SDMO

TABLA HPPTH - Cal - C: EFECTIVIDAD DE LA RESPUESTA HIPERPARATIROIDICA EN LA MC

CALCIO SÉRICO	SHOCK			SDMO		
	N	S	P	N	S	P
HC < 24 HORAS	8	12	NS	19	1	< 0.05
HC > 24 HORAS	1	5		3	3	
HC < 24 HORAS	8	12	NS	19	1	< 0.05
NO CORRIGE	0	2		0	2	
HC > 24 HORAS	1	5	NS	3	3	NS
NO CORRIGE	0	2		0	2	

En los niños con hiperparatiroidismo, se compararon las horas que tardaron en normalizar la calcemia según su situación hemodinámica. En los niños con shock el tiempo no fue diferente, respecto de los que no lo tenían ($n = 17$; 27.8 ± 14.5 vs $n = 9$; 28 ± 16.7 horas).

Seleccionado los niños con shock, los que tenían shock tardío, precisaron más horas (36 ± 17.8 ; $n = 8$ vs 20.6 ± 4 ; $n = 9$; $p < 0.05$), que los que tenían shock temprano, e igualmente los que tenían SDMO (45 ± 20 ; $n = 4$ vs 22 ± 7 ; $n = 13$; $p = 0.01$) (Figura 12).

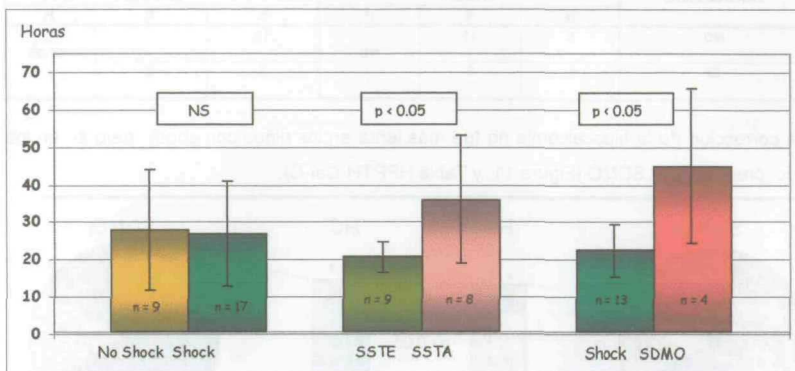


Figura 12: Tiempo de normalización de la calcemia en niños con HPPTH según situación hemodinámica

V.1.4) Excreción urinaria de calcio: Se estudió en 41 niños, excluyendo tres con Cl/Cr menor de $30 \text{ ml/minuto}/1.72 \text{ m}^2$. Ninguno presentó hipercalcemia. Veinticuatro (63 %) mostraron disminución de la excreción Ca^{2+}_u , todos ellos con meningococemia. El Cal fue más bajo ($n=24$; 1.10 ± 0.13 vs $n=14$; $1.22 \pm 0.09 \text{ mmol/l}$; $p = 0.004$) y la incidencia de hipocalcemia mayor en los niños con hipocalcemia (Figura 13).

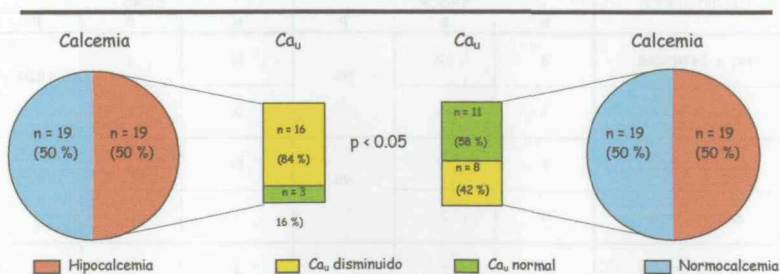


Figura 13: Incidencia de hipocalcemia y excreción urinaria de Ca^{2+}

Los niños con hipocalciuria tuvieron una PTHmm y una incidencia de hiperparatiroidismo significativamente mayores (Tabla Ca^{2+}_U - PTH y Figura 14).

TABLA Ca^{2+}_U - PTH: EXCRECIÓN URINARIA DE Ca^{2+} Y HORMONA PARATIROIDEA

EXCRECIÓN DE Ca^{2+}_U	PTHmm (pg/ml)				PTHmi (pg/ml)			
	N	X	\pm SD	P	N	X	\pm SD	P
DISMINUIDA	9	558	104	= 0.006	11	104	85	NS
NORMAL	5	309	180		7	64	81	

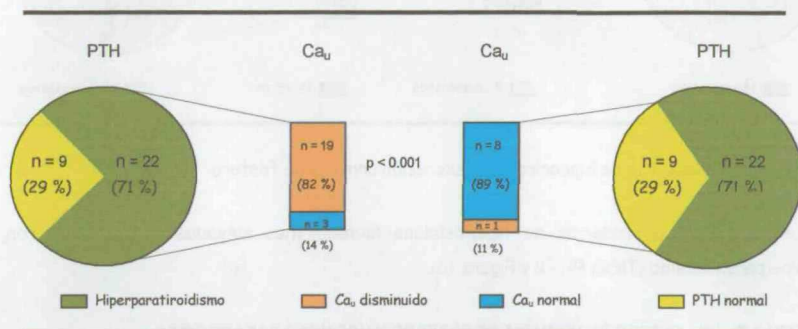


Figura 14: Hormona Paratiroidea y excreción urinaria de calcio

V.1.5) Excreción urinaria de fósforo: Se estudió en 45 niños, excluyéndose tres con Cl/Cr inferior a 30 ml/minuto/1.72 m^2 . En ningún caso se detectó disminución de la excreción renal de fósforo. Veintinueve pacientes (69 %) presentaron disminución de la RTP, todos ellos con meningococemia (Tabla Pi_U - I).

TABLA Pi_U - I: REABSORCIÓN TUBULAR DE FOSFATOS EN LA EMI

EMI N = 42	HIPERFOSFATURIA (RTP %)				NORMOFOSFATURIA (RTP %)			
	N	X	SD	%	N	X	SD	%
TOTAL	29	52	\pm 22	69	13	88	\pm 6	31
M C (34)	29	52	\pm 22	85	5	87	\pm 7	15
M M (8)					8	89	\pm 7	100

La RTP fue más baja en los niños con hiperparatiroidismo ($n = 27$; 54 ± 23 vs $n = 8$; 88 ± 6 %; $p < 0.001$). El Cal fue más bajo ($n = 29$; 1.14 ± 0.11 vs $n = 13$; 1.21 ± 0.09 mmol/l; $p = 0.04$) y la incidencia de hipocalcemia casi significativamente mayor en los hiperfosfatúricos (Figura 15).

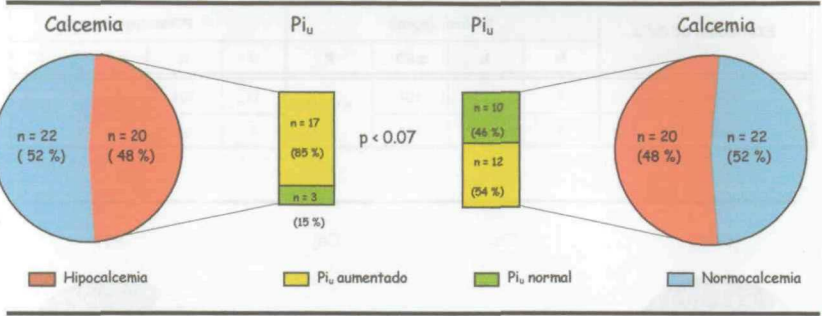


Figura 15: Incidencia de hipocalcemia y excreción urinaria de fósforo

La PTHmm y la incidencia de hiperfosfatemia fueron más elevadas en los niños con hiperparatiroidismo (Tabla Pi_u - II y Figura 16).

TABLA Pi_u - III: EXCRECIÓN URINARIA DE FÓSFORO Y HORMONA PARATIROIDEA

EXCRECIÓN URINARIA DE FÓSFORO	PTHmm (pg/ml)				PTHmi (pg/ml)			
	N	X	± SD	P	N	X	± SD	P
AUMENTADA	12	505	111	= 0,005	12	85	88	NS
NORMAL	6	277	196		5	68	28	

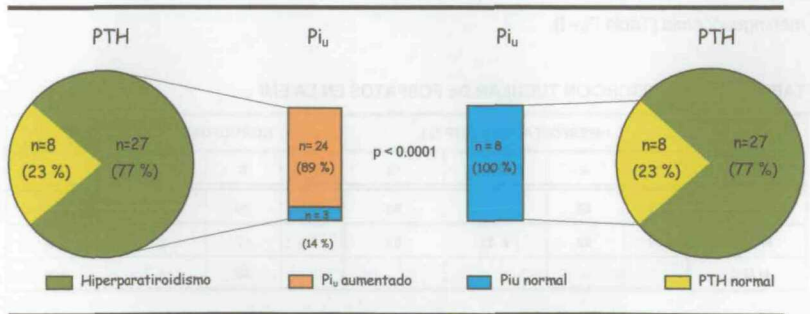


Figura 16: Hormona Paratiroidea y excreción urinaria de fósforo

V.2) VITAMINA D

V.2.1) 25 Hidroxivitamina D:

V.2.1.1) Grupo patológico I:

V.2.1.1.a) Nivel de 25 (OH) vitamina D: Se determinó en 26 niños. Al contrario que en el control (ninguno mostró niveles de depleción), los que tenían enfermedad meningocócica invasiva mostraron diferencias significativas (rango de depleción) (27.9 ± 7.9 vs 11 ± 6 ng/ml; $p < 0.001$), que se mantuvieron en los niños con meningococemia (27.9 ± 7.9 vs 10.6 ± 6 ng/ml; $p < 0.001$) y meningitis (27.9 ± 7.9 vs 12.7 ± 7.6 ng/ml; $p < 0.001$) (Figura 17 y Tabla CPI - IV).

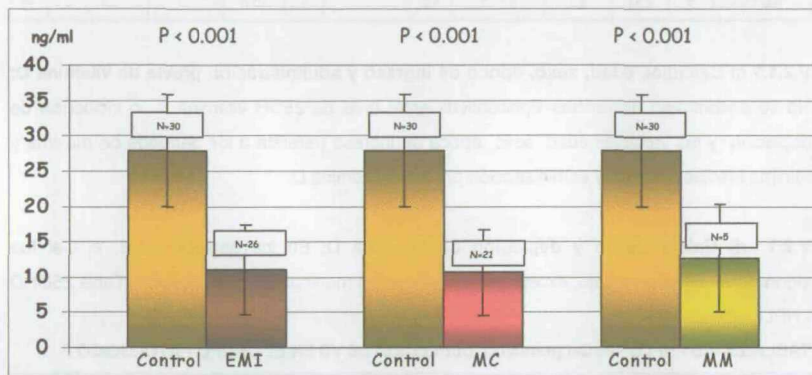


Figura 17: 25(OH) D (HPLC) (Grupo patológico I) en la EMI, la Meningococemia y la Meningitis Meningocócica

En los 26 niños con enfermedad meningocócica invasiva no hubo diferencias significativas entre los valores basales y el control de 24 horas. Diecinueve (73 %) tenían niveles de depleción. En los niños con meningococemia la incidencia de depleción fue del 76 % (16 niños) y del 60 % (3 niños) en la meningitis meningocócica. Tanto los niveles de 25OH vitamina D como la incidencia de depleción fueron similares en los niños con meningococemia o meningitis meningocócica (Tabla 25OHD - HPLC - I).

TABLA 25OHD - HPLC - I: 25(OH)D EN LA EMI: GRUPO PATOLÓGICO I

EMI N = 26	DEPLECIÓN (ng/ml)					P	NO DEPLECIÓN (ng/ml)				
	N	X	± SD	Mn - Mx	%		N	X	± SD	Mn - Mx	%
TOTAL	19	7.9	3.8	0 - 13	73	NS	7	19.7	1.9	18 - 28	27
MC (21)	16	7.9	3.8	0 - 13	76		5	19.4	2	16 - 22	24
MM (5)	3	7.5	4	3.7 - 12	60		2	20.5	0.71	20 - 24	40

V.2.1.1.b) Intensidad de la depleción: Catorce (68 %) tuvieron depleción grave, y cinco (32 %) moderada. La incidencia de depleción grave no fue diferente en los niños con meningococemia o meningitis meningocócica (Tabla 25OH - HPLC - II).

TABLA 25OHD-HPLC-II: INTENSIDAD DE DEPLECIÓN DE VITAMINA D: GRUPO PATOLÓGICO I

EMI N = 19	GRAVE (≤ 8 ng/ml)					P	MODERADA (8 -15 ng/ml)				
	N	X	\pm SD	Mn - Mx	%		N	X	\pm SD	Mn - Mx	%
TOTAL	11	5.3	2.3	0 - 7	58		8	11	1.8	8.6 - 13	42
MC (16)	9	5.25	2.5	0 - 8	82	NS	7	11	1.9	8.6 - 13	88
MM (3)	2	5.35	2.3	3.7 - 7	18		1	12.0			12

V.2.1.1.c) Calcidiol, edad, sexo, época de ingreso y administración previa de vitamina D: No se encontraron diferencias significativas entre nivel de 25OH vitamina D o incidencia de depleción y las variables edad, sexo, época de ingreso (referida a los períodos de máxima y mínima irradiación solar) y administración previa de vitamina D.

V.2.1.1.d) Calcio iónico y depleción de vitamina D: En los deplecionados, el Cal fue significativamente más bajo, excepto en los niños con meningitis meningocócica (Tabla 25OHD - HPLC - III).

TABLA 25OHD - HPLC - III: Cal (mmol/l) Y DEPLECIÓN DE VD EN EL GRUPO PATOLÓGICO I

EMI N = 26	DEPLECIÓN (n = 19)				NO DEPLECIÓN (n = 7)				P
	N	X	SD	Mn - Mx	N	X	SD	Mn - Mx	
TOTAL	19	1.11	± 0.13	0.86 - 1.39	7	1.22	± 0.06	1.13 - 1.34	= 0.03
MC	16	1.08	± 0.1	0.86 - 1.21	5	1.20	± 0.04	1.13 - 1.23	= 0.01
MM	3	1.28	± 0.1	1.18 - 1.39	2	1.27	± 0.09	1.2 - 1.34	NS

V.2.1.1.e) Hipocalcemia y depleción de vitamina D: En los niños con meningococemia el 25OH vitamina D no fue significativamente menor en los que tenían hipocalcemia respecto a los normocalcémicos ($n = 14$; 8.9 ± 4.7 vs $n = 7$; 13.3 ± 8.9 ng/ml; $p = 0.07$). En cambio en los niños del grupo control fue más elevado que en los normocalcémicos del patológico ($n = 30$; 27.9 ± 7.9 vs $n = 8$; 13.3 ± 8.9 ng/ml; $p < 0.001$) y también cuando se comparó el grupo control con los hipocalcémicos ($n = 30$; 27.9 ± 7.9 vs $n = 14$; 18.9 ± 4.7 ng/ml; $p < 0.001$) (Figura 18).

En los niños con meningococemia sin depleción, solo uno desarrolló hipocalcemia, mientras que en los cinco con meningitis meningocócica, ninguno la desarrolló, aunque tres tenían depleción.

La incidencia de hipocalcemia fue mayor en los deplecionados (Tabla 25OH - HPLC - IV).

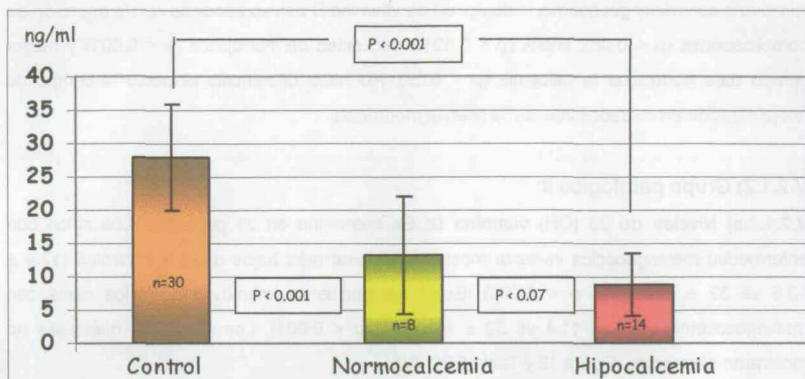


Figura 18: 25(OH) D (HPLC) (Grupo patológico I) en niños con MC, normo e hipocalcémicos frente a controles sanos

TABLA 25OHD - HPLC - IV: INCIDENCIA DE HC Y DÉFICIT DE VITAMINA D EN EL GRUPO PATOLÓGICO I

HIPOCALCEMIA	EMI		MENINGOCOCÉMIA		MENINGITIS MENINGOCÓCICA	
	DEPLECIÓN VD		DEPLECIÓN DE VD		DEPLECIÓN DE VD	
	SI	NO	SI	NO	SI	NO
NO	6	6	3	4	3	2
SI	13	1	13	1	0	0
P	= 0.026		= 0.025			

V.2.1.1.f) Intensidad de la hipocalcemia y calcidiol: No hubo diferencias en los niveles de 25OH vitamina D entre los niños con hipocalcemia grave o leve, ni mayor incidencia de hipocalcemia grave en los niños con depleción grave.

V.2.1.1.g) Calcidiol y hormona paratiroidea: En los pacientes con enfermedad meningocócica invasiva el nivel de PTHmm fue más elevado en los niños con déficit de vitamina D ($n = 13$; 442 ± 213 vs $n = 5$; 352 ± 122 pg/ml) aunque no fue significativo. En los niños con meningococemia la PTHmm fue casi significativamente mayor en los deplecionados (525 ± 165 vs 346 ± 82 pg/ml; $p = 0.1$). En los niños con hiperparatiroidismo el estado de depleción de vitamina D marcó diferencias en el Cal que fue casi significativamente más bajo (rango de hipocalcemia) en los deplecionados (1.09 ± 0.09 vs 1.19 ± 0.05 mmol/l; $p = 0.1$). De 12 niños con hiperparatiroidismo, nueve mostraron depleción de vitamina D y tres no.

V.2.1.1.h) Calcidiol y demás variables: Tanto en los niños con enfermedad meningocócica invasiva o con meningococemia la depleción de vitamina D estuvo asociada con la aparición de complicaciones ($p < 0.05$), shock ($p < 0.001$), necesidad de inotrópicos ($p < 0.001$) y mayor tiempo para normalizar la calcemia ($p < 0.05$). No hubo diferencias respecto al tiempo de hospitalización en cuidados intensivos ni en la mortalidad.

V.2.1.2) Grupo patológico II:

V.2.1.2.a) Niveles de 25 (OH) vitamina D: Se determinó en 31 pacientes. Los niños con enfermedad meningocócica invasiva mostraron valores más bajos que los controles (17.4 ± 13.6 vs 32 ± 15 ng/ml: $p < 0.001$). Estas diferencias se mantuvieron en los niños con meningococemia (15.1 ± 11.4 vs 32 ± 15 ng/ml: $p < 0.001$). Los niños con meningitis no mostraron diferencias (Figura 19 y Tabla CPI - IV).

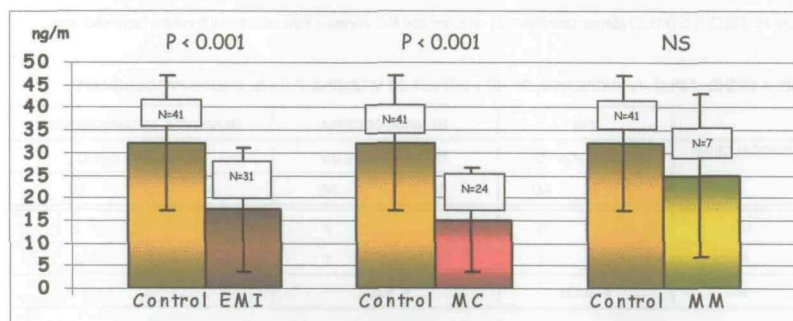


Figura 19: 25(OH)D (RIA) (Grupo patológico II) en la EMI, la Meningococemia y la Meningitis Meningocócica. De los 31 niños con enfermedad meningocócica, 22 (6/ %) mostraron depleción de vitamina D. En los niños con meningococemia la incidencia fue del 76 % ($n = 19$), y del 43 % ($n = 3$) en la meningitis. Tanto los niveles de 25OH vitamina D como la incidencia de depleción fueron similares en los niños con meningococemia o meningitis (Tabla 25OHD - RIA - I).

TABLA 25OHD - RIA - I: 25(OH)D EN LA EMI: GRUPO PATOLÓGICO II

EMI N = 31	DEPLECIÓN (ng/ml)					P	NO DEPLECIÓN (ng/ml)				
	N	X	± SD	Mn - Mx	%		N	X	± SD	Mn - Mx	%
TOTAL	22	10.0	3.3	0 - 14	67	NS	9	36.0	12.0	16 - 48	32
MC (24)	19	10.2	3.5	0 - 14	76		5	34	12.0	16 - 48	34
MM (7)	3	8.3	1.15	7 - 9	43		4	37.7	13.5	19 - 47	57

V.2.1.2.b) Intensidad de la depleción: En la mitad fue grave, y moderada en el resto. No hubo diferencias entre los niños con meningococemia y meningitis (Tabla 25OHD -RIA - II).

TABLA 25OHD - RIA - II: INTENSIDAD DE DEPLECIÓN DE VD: GRUPO PATOLÓGICO II

EMI N = 22	GRAVE					P	MODERADA				
	N	X	± SD	Mn - Mx	%		N	X	± SD	Mn - Mx	%
TOTAL	6	6.25	3	0 - 8	27	NS	16	11.3	2.1	8.5 - 14	73
MC (19)	5	6.0	3.4	0 - 8	83		14	11.7	2.1	8.5 - 14	88
MM (3)	1	7.0	-	-	17		2	9	0	9	12

V.2.1.2.c) Calcidiol, edad, sexo y administración previa de vitamina D: No hubo diferencias significativas entre nivel de 25OH vitamina D o incidencia de depleción de vitamina D, y las variables edad, sexo y administración previa de vitamina D.

V.2.1.2.d) Irradiación solar, calcidiol y calcio iónico: En cuanto a la época de ingreso, los niños con EMI ingresados en el período de mínima irradiación solar, mostraron niveles séricos de 25OH vitamina D significativamente mas bajos que los ingresados en el de máxima (14.60 ± 11 vs 25.5 ± 15 ng/ml; $p < 0.05$), al igual que los que tenían meningococemia (11.30 ± 6.4 vs 26.5 ± 15.8 ng/ml; $p < 0.05$). Los niños con meningitis no mostraron diferencias (Figura 20).

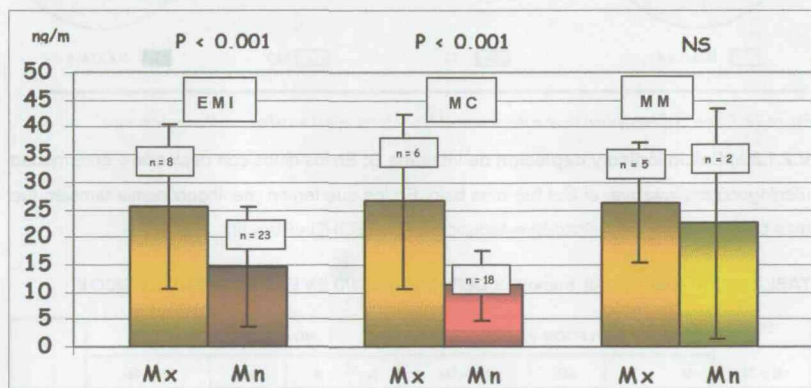


Figura 20: Irradiación solar y 25OH en niños con EMI, Meningococemia y Meningitis Meningocócica

Los niños con EMI al igual que los que tenían meningococemia, ingresados en el período de mínima irradiación solar, mostraron una incidencia significativamente mayor de depleción de vitamina D respecto a los ingresados en el período de máxima irradiación (Figuras 21 y 22).

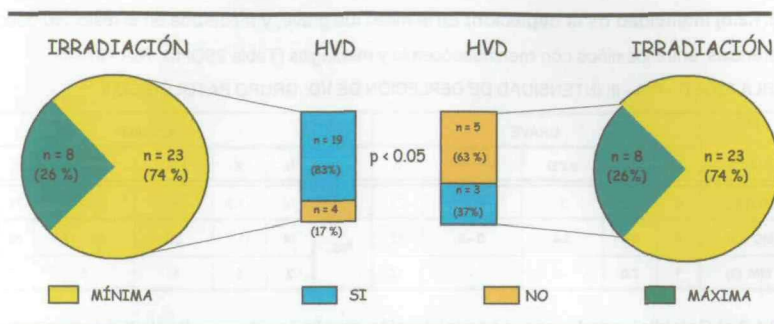


Figura 21 : Grupo II: Irradiación solar e incidencia de hipovitaminosis D en niños con EMI

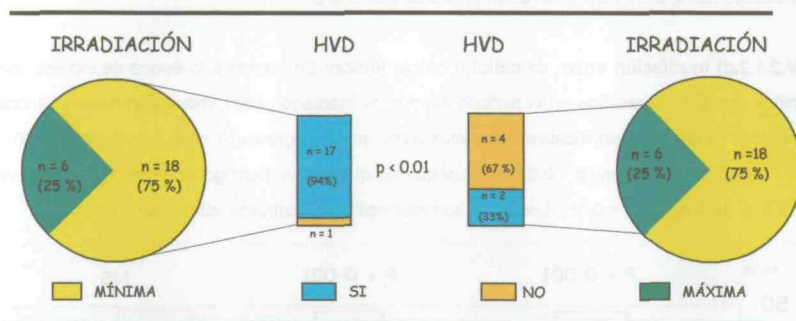


Figura 22: Grupo II: Irradiación solar e incidencia de hipovitaminosis D en niños con Meningococemia

V.2.1.2.e) Calcio iónico y depleción de vitamina D: En los niños con depleción y enfermedad meningocócica invasiva, el Cal fue más bajo. En los que tenían meningococemia también fue más bajo aunque sin significación estadística (Tabla 25OHD - RIA - III).

TABLA 25OHD - RIA - III: Cal (mmol/l) Y DEPLECIÓN DE VD EN EL GRUPO PATOLÓGICO II

EMI	DEPLECIÓN (n = 22)				NO DEPLECIÓN (n = 9)				P
	N	X	SD	Mn - Mx	N	X	SD	Mn - Mx	
TOTAL	22	1.06	± 0.19	0.60 - 1.34	9	1.21	± 0.08	1 - 1.34	= 0.029
M C	19	1.03	± 0.09	0.60 - 1.34	5	1.18	± 0.10	1 - 1.34	= 0.1
M M	3	1.26	± 0.07	1.19 - 1.31	4	1.24	± 0.06	1.18 - 1.32	NS

V.2.1.2.f) Hipocalcemia y depleción de vitamina D: En los niños con meningococemia el nivel de 25OH vitamina D no fue menor en los que tenían hipocalcemia respecto a los normocalcémicos ($n = 18$; 11.6 ± 6.5 vs $n = 6$; 25.6 ± 16.6 ng/ml; $p = 0.06$). No hubo diferencias significativas entre el 25OH vitamina D de los niños del grupo control y los normocalcémicos del patológico ($n = 41$; 32 ± 15 vs $n = 6$; 25.6 ± 16 ng/ml.6; $p > 0.05$) y si entre los del grupo control y los hipocalcémicos ($n = 41$; 32 ± 15 vs $n = 18$; 11.6 ± 6.5 ng/ml; $p < 0.001$) (Figura 23).

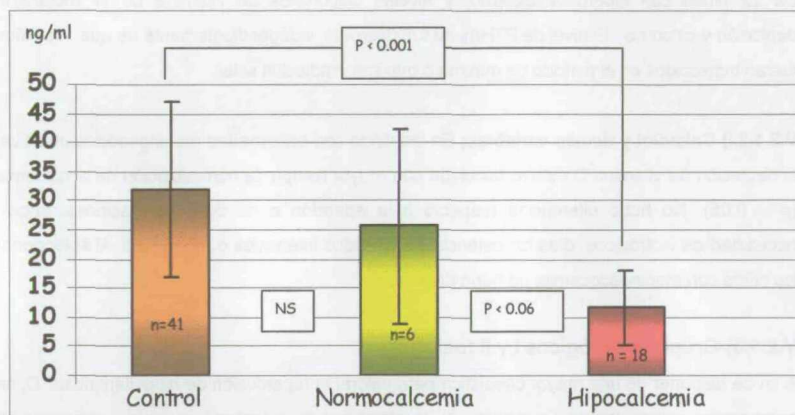


Figura 23: 25(OH)D (RIA) (Grupo patológico II) en niños con MC, normo e hipocalcemia frente a controles sanos

De cinco niños con meningococemia y sin depleción, dos desarrollaron hipocalcemia y ninguno de tres niños con depleción y meningitis meningocócica. La incidencia de hipocalcemia fue mayor en los niños con enfermedad meningocócica invasiva y depleción, y casi significativamente en los niños con meningococemia (Tabla 25OHD - RIA - IV).

TABLA 25OHD - RIA - IV: INCIDENCIA DE HC Y DEFICIT DE VITAMINA D EN EL GRUPO PATOLÓGICO II

HC	EMI		MENINGOCOCEMIA		MENINGITIS MENINGOCÓCICA	
	DEPLECIÓN DE VD		DEPLECIÓN DE VD		DEPLECIÓN DE VD	
	SI	NO	SI	NO	SI	NO
NO	6	7	3	3	3	4
SI	16	2	16	2	0	0
P	= 0.016		= 0.07			

V.2.1.2.g) Intensidad de la hipocalcemia y calcidiol: No hubo diferencias en los niveles de 25OH vitamina D entre los niños con hipocalcemia grave o leve, ni mayor incidencia de hipocalcemia grave en los pacientes con depleción grave.

V.2.1.2.h) Calcidiol y hormona paratiroidea: En los niños con enfermedad meningocócica invasiva y depleción, el nivel de PTHmi fue más elevado ($n = 21$; 124 ± 93 vs $n = 8$; 45.6 ± 24 pg/ml; $p < 0.05$) y casi significativamente en los niños con meningococemia ($n = 18$; 140 ± 90 vs $n = 5$; 62.6 ± 94 pg/ml; $p = 0.1$). En los niños con hiperparatiroidismo el estado de depleción de vitamina D marcó diferencias en el Cal, que fue casi significativamente más bajo (rango de hipocalcemia) en los deplecionados ($n = 17$; 1.02 ± 0.19 vs $n = 10$; 1.19 ± 0.10 mmol/l; $p = 0.08$). De 22 niños con hiperparatiroidismo, y niveles disponibles de vitamina D, 17 mostraron depleción y cinco no. El nivel de PTHmi no fue diferente, independientemente de que los niños fueran ingresados en el período de mínima o máxima irradiación solar.

V.2.1.2.i) Calcidiol y demás variables: En los niños con enfermedad meningocócica invasiva, la depleción de vitamina D estuvo asociada con mayor tiempo de normalización de la calcemia ($p < 0.05$). No hubo diferencias respecto a la aparición o no de complicaciones, shock, necesidad de inotrópicos, días de estancia en cuidados intensivos o mortalidad. Al seleccionar los niños con meningococemia, no hubo diferencias.

V.2.1.3) Grupos patológicos I y II fusionados:

A fin de disponer de una mayor casuística para valorar la repercusión de hipovitaminosis D, se compararon ambos grupos. La incidencia y la intensidad de la depleción en uno u otro grupo no fueron significativamente diferentes, por lo que a este respecto se consideraron como un solo.

V.2.1.3.a) Depleción de 25 hidroxivitamina D: De los 57 niños, 41 (72 %), presentaron depleción. La incidencia aumentó al 78 % (35 casos de 45) al considerar los niños con meningococemia. La depleción fue casi significativamente más frecuente en los niños con meningococemia, pero sin diferencias en cuanto a la intensidad (Tabla 25OHD - I y Figura 24).

TABLA 25OHD - I: DEPLECIÓN DE 25(OH)D EN LA EMI: GRUPOS I Y II UNIDOS

DEPLECIÓN DE VD	EMI (57)	M C (45)	P	MM (12)
NO	16	10	= 0.07	6
SI	41	35		6
MODERADA	17	14	NS	3
GRAVE	24	21		3

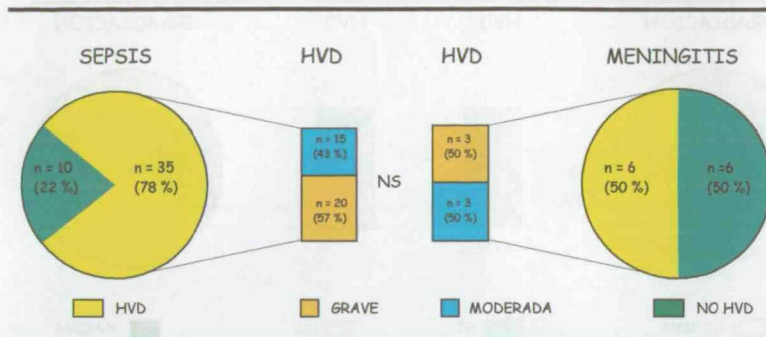


Figura 24: Incidencia y grado de HVD en niños con Meningococemia y Meningitis Meningocócica

V.2.1.3.b) Calcidiol, edad, sexo y administración de vitamina D: No hubo diferencias entre incidencia de depleción de vitamina D y edad, sexo y administración previa de vitamina D.

V.2.1.3.c) Irradiación solar y depleción de vitamina D: Los niños con EMI, al igual que los que tenían meningococemia ingresados en el período de mínima irradiación solar, mostraron una incidencia de depleción de vitamina D significativamente superior, en comparación con los ingresados en el periodo de máxima irradiación (Figura 25 y 26).

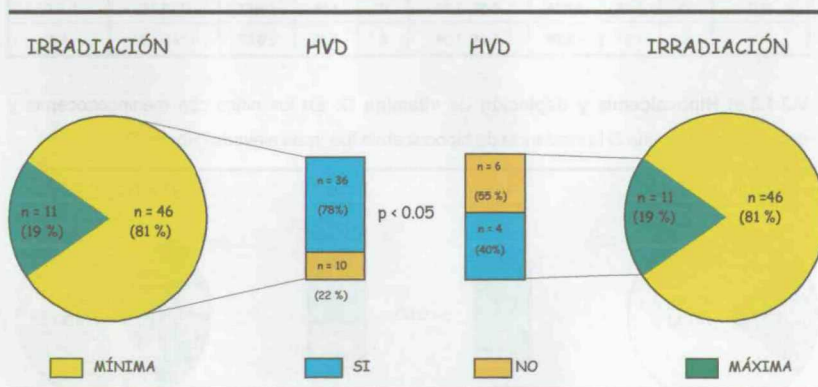


Figura 25: Irradiación solar e incidencia de hipovitaminosis D en niños con Enfermedad Meningocócica Invasiva

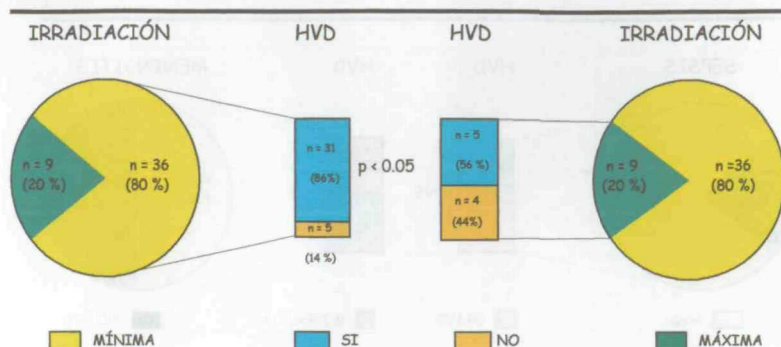


Figura 26: Irradiación solar e incidencia de hipovitaminosis D en niños con Meningococemia

V.2.1.3.c) Calcio iónico y depleción de vitamina D: En los niños con depleción tanto en todo el grupo (EMI) como en los que tenían meningococemia, el Cal fue más bajo ($p < 0.05$). No hubo diferencias en los niños con meningitis tuvieran o no depleción (Tabla 25OHD - II).

TABLA 25OHD - II: Cal (mmol/l) Y DEPLECIÓN DE VITAMINA D: GRUPOS I Y II UNIDOS

N = 57	DEPLECIÓN (n = 41)				NO DEPLECIÓN (n = 16)				P
	N	X	SD	Mn - Mx	N	X	SD	Mn - Mx	
EMI	41	1.08	± 0.17	0.60 - 1.39	16	1.21	± 0.07	1 - 1.34	= 0.001
M C	35	1.05	± 0.16	0.60 - 1.34	10	1.19	± 0.07	1 - 1.34	= 0.03
M M	6	1.27	± 0.08	1.18 - 1.39	6	1.25	± 0.07	1.19 - 1.34	NS

V.2.1.3.e) Hipocalcemia y depleción de vitamina D: En los niños con meningococemia y depleción de vitamina D la incidencia de hipocalcemia fue más elevada (Figura 27).

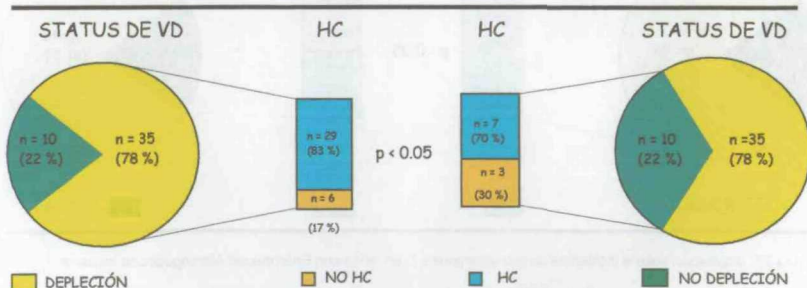


Figura 27: Meningococemia: Incidencia de hipocalcemia en niños deplecionados de Vitamina D

V.2.1.3.f) Hiperparatiroidismo y 25 hidroxivitamina D: En los niños con hiperparatiroidismo, el nivel de 25OH vitamina D marcó diferencias tanto en el Cal, que fue más bajo (rango de hipocalcemia) ($n = 26$; 1.04 ± 0.16 vs $n = 8$; 1.18 ± 0.08 mmol/l; $p < 0.05$), como en la incidencia de hipocalcemia, que fue mayor en los deplecionados de vitamina D (Figura 28).

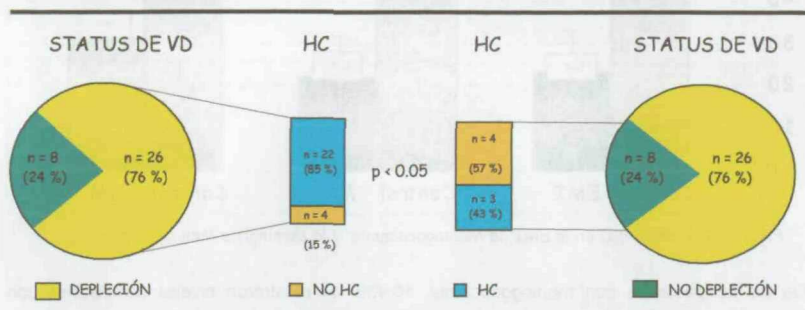


Figura 28: Meningococemia: Hipocalcemia y depleción de vitamina D en niños con hiperparatiroidismo

Los niños con hiperparatiroidismo y depleción de vitamina D precisaron más horas para normalizar el Cal que los no deplecionados ($n = 25$; 24.5 ± 18 h vs $n = 8$; 9 ± 12 h) ($p < 0.05$).

V.2.1.3.g) Depleción de calcidiol y demás variables: Tanto en los niños con enfermedad meningocócica invasiva o con meningococemia la depleción de vitamina D estuvo asociada con la aparición de complicaciones ($p < 0.01$), shock ($p < 0.01$), necesidad de inotrópicos ($p < 0.01$), tiempo de normalización de la calcemia ($p < 0.01$) y días de ingreso en cuidados intensivos. No hubo diferencias respecto a la mortalidad.

V.2.2) Calcitriol:

V.2.2.1) Niveles de $1,25(OH)_2$ vitamina D: Se determinó en 30 niños del grupo patológico II, detectándose niveles inferiores a los del control (23 ± 9.8 vs 46 ± 13 pg/ml; $p < 0.001$). Las diferencias persistieron en los niños con meningococemia (22 ± 9.7 vs 46 ± 13 pg/ml; $p < 0.001$) y con meningitis (31 ± 5.5 vs 46 ± 13 pg/ml; $p < 0.05$) (Figura 29 y Tabla CP - VI).

De los 30 niños con enfermedad meningocócica invasiva, 10 (33 %) tenían niveles bajos, compatibles con síntesis disminuida. El calcitriol fue casi significativamente más bajo en los niños con meningococemia que en los que tenían meningitis meningocócica (22 ± 9.7 vs 32 ± 5.6 pg/ml; $p < 0.06$).

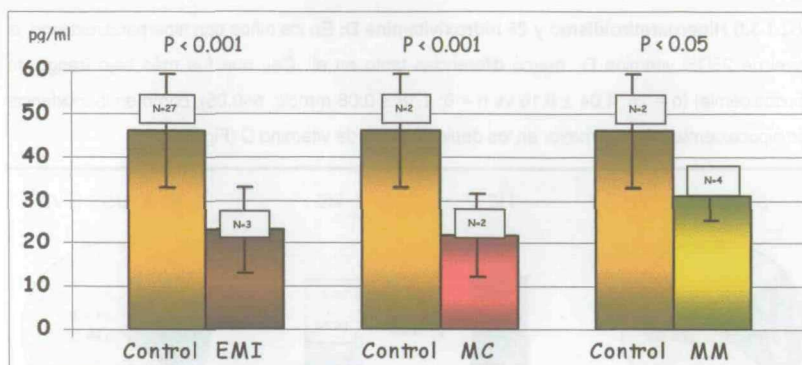


Figura 29: 1,25(OH)₂D en la EMI, la Meningococemia y la Meningitis Meningocócica

De los 26 pacientes con meningococemia, 10 (38 %) mostraron niveles compatibles con síntesis disminuida. A pesar de que en los niños con meningitis meningocócica, el nivel de 25OH vitamina D fue inferior al del control, ninguno presentó cifras compatibles con una disminución patológica de la producción.

La incidencia de síntesis disminuida, mayor en los niños con meningococemia, no fue estadísticamente significativa (Tabla 1,25(OH)₂D - I).

TABLA 1,25(OH)₂D - I: NIVELES Y SÍNTESIS DE CALCITRIOL EN LA EMI: GRUPO PATOLÓGICO II

EMI N = 30	DISMINUIDA)					P	CONSERVADA				
	N	X	± SD	Mn - Mx	%		N	X	± SD	Mn - Mx	%
TOTAL	10	12	4	5 - 18	33	NS	20	29.0	6	20 - 41	67
MC (26)	10	12	4	5 - 18	38		16	28.4	6	20 - 41	62
MM (4)	0						4	32.0	5.6	25 - 38	100

V.2.2.2) Calcitriol y vitamina D: En los niños con enfermedad meningocócica invasiva y depleción de vitamina D el calcitriol, fue significativamente más bajo y la incidencia de síntesis disminuida casi significativamente mayor. Al seleccionar los niños con meningococemia los resultados fueron similares excepto la incidencia de síntesis disminuida que no fue mayor. En la depleción moderada o grave, el nivel sérico de calcitriol y la incidencia de síntesis disminuida no fueron diferentes tanto en los pacientes con EMI, como al seleccionar solo los niños con meningococemia (Figura 30 y Tablas 1,25(OH)₂D- IIa y IIb).

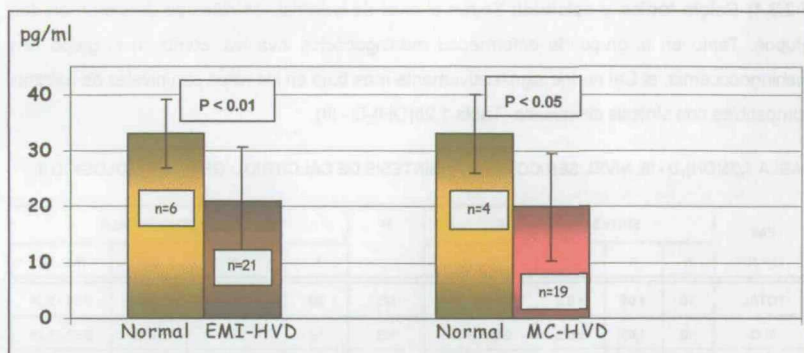


Figura 30: 1,25(OH)₂D y depleción de vitamina D en la EMI y la Meningococemia

TABLA 1,25(OH)₂D - Ila: CALCITRIOL Y 25(OH)D EN LA EMI: GRUPO PATOLÓGICO II

25(OH)D	CALCITRIOL (pg/ml)					SÍNTESIS DE CALCITRIOL		
	N	X	± SD	Mn-Mx	P	NORMAL	BAJA	P
NORMAL	6	33	6	24 - 41	< 0.01	6	0	< 0.07
DEPLECIÓN	21	21	9.6	5 - 34		12	9	
MODERADA	16	22	9	7 - 34	NS	9	7	NS
GRAVE	5	19	11	5 - 29		3	2	

TABLA 1,25(OH)₂D-Ilb: CALCITRIOL Y 25(OH)D EN LA MC: GRUPO PATOLÓGICO II

25(OH)D	CALCITRIOL (pg/ml)					SÍNTESIS DE CALCITRIOL		
	N	X	± SD	Mn-Mx	P	NORMAL	BAJA	P
NORMAL	4	33	7	24 - 41	< 0.05	4	0	NS
DEPLECIÓN	19	20	9.6	5 - 34		10	9	
D. MODERADA	14	21	9.4	7 - 34	NS	7	7	NS
D. GRAVE	5	19.5	11	5 - 29		3	2	

V.2.2.3) Calcitriol, edad, sexo, época de ingreso y administración previa de vitamina D: No hubo diferencias significativas entre nivel de calcitriol o incidencia de síntesis disminuida, y las variables edad, sexo, época de ingreso (referida a los períodos de máxima y mínima irradiación solar) y administración previa de vitamina D.

V.2.2.4) Calcio iónico y calcitriol: Según el nivel de calcitriol, los niños se dividieron en dos grupos. Tanto en el grupo de enfermedad meningocócica invasiva, como en el grupo con meningococemia, el Cal no fue significativamente más bajo en los niños con niveles de calcitriol compatibles con síntesis disminuida (Tabla 1,25(OH)₂D - III).

TABLA 1,25(OH)₂D - III: NIVEL SÉRICO DE Cal Y SÍNTESIS DE CALCITRIOL: GRUPO PATOLÓGICO II

EMI N = 30	SÍNTESIS DISMINUIDA				P	SÍNTESIS CONSERVADA			
	N	X	SD	Mn - Mx		N	X	SD	Mn - Mx
TOTAL	10	1.05	± 0.2	0.61 - 1.30	NS	20	1.10	± 0.20	0.60 - 1.34
M C	10	1.05	± 0.2	0.61 - 1.30	NS	16	1.05	± 0.20	0.60 - 1.34
M M	0				NS	4	1.27	± 0.06	1.19 - 1.32

V.2.2.5) Hipocalcemia y calcitriol: En los pacientes con meningococemia el calcitriol no fue diferente los hipocalcémicos respecto a los normocalcémicos ($n = 19$; 21 ± 10 vs $n = 7$; 24.7 ± 9 pg/ml; $p > 0.05$).

Si que hubo diferencias entre los niños del grupo control y los normocalcémicos del patológico ($n = 27$; 46 ± 13 vs $n = 7$; 24.7 ± 9 pg/ml; $p < 0.001$), así como entre los niños del grupo control y los hipocalcémicos ($n = 27$; 46 ± 13 vs $n = 19$; 21 ± 10 pg/ml; $p < 0.001$) (Figura 31).

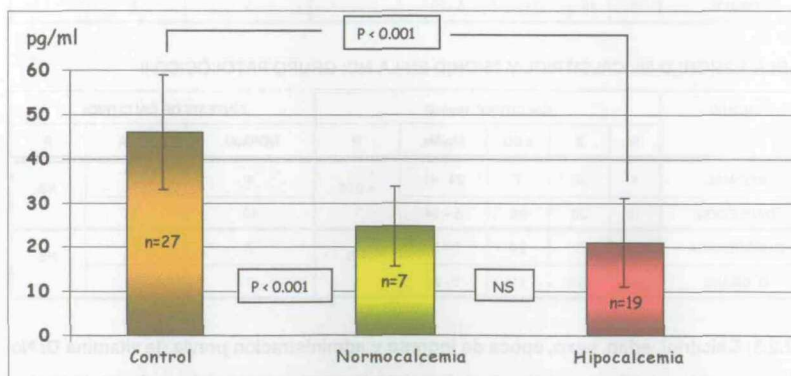


Figura 31: 1,25(OH)₂D (Grupo patológico II) en niños con MC, normo e hipocalcémicos frente a controles sanos

La incidencia de hipocalcemia no fue significativamente mayor en los niños con síntesis disminuida (Tabla 1,25(OH)₂D - IV).

TABLA 1,25(OH)₂D-IV: INCIDENCIA DE HIPOCALCEMIA Y CALCITRIOL: GRUPO PATOLÓGICO II

HIPOCALCEMIA	EMI		MENINGOCOCÉMIA		MENINGITIS MENINGOCÓCICA	
	SÍNTESIS DISMINUIDA		SÍNTESIS DISMINUIDA		SÍNTESIS DISMINUIDA	
	SI	NO	SI	NO	SI	NO
NO	2	9	2	5	0	4
SI	8	11	8	11	0	0
P	= 0.2		= 0.6			

Para una mejor valoración de los pacientes con niveles "normales" de calcitriol y su influencia en la génesis de la hipocalcemia, los niños con "calcitriol normal" se diferenciaron en dos grupos según tuvieran o no déficit de vitamina D. En los pacientes con enfermedad meningocócica invasiva el nivel sérico de Cal fue inferior, con mayor incidencia de hipocalcemia, aunque no significativamente (Tabla 1,25(OH)₂D – V).

TABLA 1,25(OH)₂D-V: EMI: STATUS DE VD, Cal E INCIDENCIA DE HC EN NIÑOS CON 1,25(OH)₂D "NORMAL"

25(OH)D	Cal SÉRICO (mmol/ml)					HIPOCALCEMIA		
	N	X	± SD	Mn-Mx	P	SI	NO	P
NORMAL	6	1.18	0.08	1 – 1.31	NS	2	4	NS
DEPLECIÓN	12	1.02	0.23	0.6 – 1.34		9	3	

Cuando se computaron sólo los niños con déficit de vitamina D, el calcio iónico fue casi significativamente más bajo en los que tenían depleción grave respecto a los que tenían depleción moderada ($n = 3$; 0.79 ± 0.2 vs $n = 9$; 1.10 ± 0.2 mmol/l; $p = 0.07$). La incidencia de hipocalcemia no fue mayor.. Al seleccionar los niños con meningococemia, no se encontraron diferencias significativas ni en el Cal ni mayor incidencia de hipocalcemia (Tabla 1,25(OH)₂D-VI).

TABLA 1,25(OH)₂D-VI: MC: STATUS DE VD, Cal E INCIDENCIA DE HC EN NIÑOS CON 1,25(OH)₂D "NORMAL"

25(OH)D	Cal SÉRICO (mmol/ml)					HIPOCALCEMIA		
	N	X	± SD	Mn-Mx	P	SI	NO	P
NORMAL	4	1.14	0.07	1 – 1.21	NS	2	2	NS
DEPLECIÓN	10	0.97	0.22	0.6 – 1.34		9	1	

Cuando se seleccionaron los pacientes con déficit de vitamina D, no hubo diferencias en el calcio iónico dependientes del grado de depleción ni mayor incidencia de hipocalcemia.

V.2.2.6) Intensidad de la hipocalcemia y calcitriol: No hubo diferencias en los niveles de calcitriol entre los niños con hipocalcemia grave o leve, ni mayor incidencia de hipocalcemia grave en los pacientes con síntesis disminuida.

V.2.2.7) Calcitriol y hormona paratiroidea: No hubo diferencias significativas entre los niños con o sin hiperparatiroidismo (PTHmi) y sus respectivos niveles de calcitriol.

V.2.2.8) Calcitriol y demás variables: En los niños con enfermedad meningocócica invasiva y shock los niveles de calcitriol fueron significativamente inferiores en comparación con los que no tenían shock (26.5 ± 8 vs 18.5 ± 10 pg/ml; $p < 0.02$) y casi significativamente cuando se seleccionaron los pacientes con meningococemia (25 ± 8.6 vs 18.5 ± 10 pg/ml; $p < 0.08$). La incidencia de síntesis disminuida no fue mayor en los pacientes con enfermedad meningocócica invasiva y shock, o con meningococemia y shock. La presencia de insuficiencia renal o necrosis tubular no marcó diferencias significativas en los niveles de calcitriol ni en la frecuencia de aparición de síntesis disminuida. Solo un paciente presentó un ClCr inferior a $30 \text{ ml/min/1.73m}^2$, mostrando un nivel de calcitriol de 25 pg/ml . En los pacientes con necrosis tubular y ClCr superior $30 \text{ ml/min/1.73m}^2$, el calcitriol no fue significativamente inferior al que tenían los niños sin necrosis tubular. No se pudo demostrar relación entre niveles de calcitriol y mayor incidencia de complicaciones, estancia o mortalidad.

VI) FÓSFORO SÉRICO

VI.1) Nivel de fósforo sérico: En los 58 niños con enfermedad meningocócica invasiva en los que se determinó, el Pi sérico fue más bajo para cada grupo de edad, que en el control. Esta diferencia se mantuvo en los niños con meningococemia y con meningitis meningocócica (Tabla CP - I y CP - II). No hubo diferencias entre los niveles al ingreso y a las 24 horas.

VI.2) Patrones del fósforo sérico y distribución según edad: Al contrario que en el grupo control, no hubo diferencias en el Pi sérico entre los tres grupos etarios debido a la presencia de valores patológicos. El análisis de los 58 niños mostró la siguiente distribución: Normofosforemia en nueve (16 %), hipofosforemia en 42 (72 %), e hiperfosforemia en siete (12 %) (Tabla Pi - I).

TABLA Pi - I: FÓSFORO EN LA EMI: GRUPO PATOLÓGICO

EMI N = 58	NORMOFOSFOREMIA		HIPOFOSFOREMIA		HIPERFOSFOREMIA	
	N	%	N	%	N	%
TOTAL	9	16	42	72	7	12
M C (46)	8	17	31	68	7	15
M M (12)	1	8	11	92	0	

Debido a las particularidades del Pi según la edad, en las tablas Pi - II a IV se representa el Pi sérico y la incidencia de hipo, normo o hiperfosforemia:

TABLA Pi - II: FÓSFORO SÉRICO (mg %) EN LA EMI: NIÑOS DE 6 MESES A TRES AÑOS

6 m - 3 a N = 31	NORMOFOSFOREMIA				HIPOFOSFOREMIA				HIPERFOSFOREMIA			
	N	X	SD	%	N	X	SD	%	N	X	SD	%
TOTAL	4	4.8	0.25	13	23	3.2	0.62	74	4	6.8	0.60	13
MC (24)	4	=	=	16.5	16	3.3	0.67	67	4	=	=	16.5
MM (7)	0				7	3	0.46	100	0			

TABLA Pi - III: FÓSFORO SÉRICO (mg %) EN LA EMI: NIÑOS DE TRES A SIETE AÑOS

3 - 7 a N = 15	NORMOFOSFOREMIA				HIPOFOSFOREMIA				HIPERFOSFOREMIA			
	N	X	SD	%	N	X	SD	%	N	X	SD	%
TOTAL	3	4.27	0.12	20	10	3.18	0.39	67	2	6.7	1.7	13
MC (12)	2	4.30	0.14	16.5	8	3.08	0.37	67	2	=	=	16.5
MM (3)	1	4.20	-	33	2	3.5	0.07	67	0			

TABLA Pi - IV: FÓSFORO SÉRICO (mg %) EN LA EMI: NIÑOS DE SIETE A CATORCE AÑOS

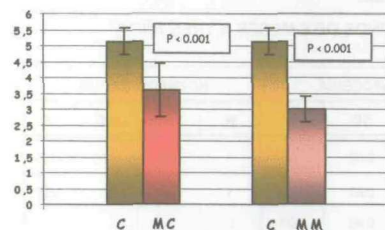
7 - 14 a N = 12	NORMOFOSFOREMIA				HIPOFOSFOREMIA				HIPERFOSFOREMIA			
	N	X	SD	%	N	X	SD	%	N	X	SD	%
TOTAL	2	3.80	-	17	9	2.87	0.42	75	1	5.3	-	8
MC (10)	2	3.80	-	20	7	2.90	0.46	70	1	=	=	10
MM (2)	0				2	2.80	0.28	100	0			

El análisis de los niños sin hiperfosforemia verificó que el Pi fue inferior ($p < 0.001$) en los niños con enfermedad meningocócica invasiva que en el control (Tabla Pi - V).

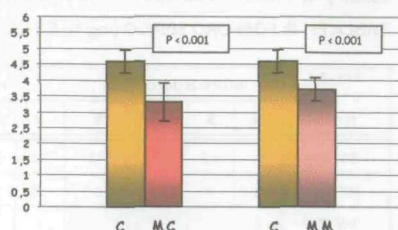
TABLA Pi - V: EMI: PI SÉRICO: GRUPOS CONTROL-PATOLOGICO (HIPERFOSFOREMIA EXCLUIDA)

		CONTROL			PATOLÓGICO (EMI)			P
VARIABLES		N	X	± SD	N	X	± SD	
Pi mg % (*)	6 m - 3 a	31	5.1	0.42	27	3.4	0.80	< 0.001
	3 - 7 a	29	4.6	0.37	13	3.4	0.60	< 0.001
	8 - 14 a	25	4.2	0.30	11	3.0	0.53	< 0.001

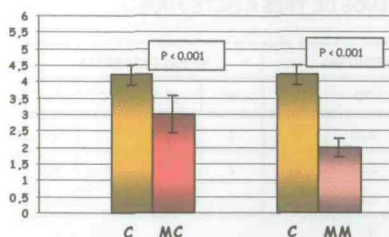
Estas diferencias se mantuvieron en los niños con meningococemia y meningitis meningocócica (Figura 32 y Tabla Pi - VI).



Edad: 6 meses - 3 años



Edad: 3 - 7 años



Edad: 8 - 14 años

Figura 32: Fósforo sérico (mg/dl) en la MC y la MM (excluyendo los niños con hiperfosforemia)

TABLA Pi - VI: FOSFORO SÉRICO EN LA MC Y LA MM: GRUPOS CONTROL - PATOLÓGICO

		CONTROL			MENINGOCOCEMIA				MENINGITIS MENINGOCOCICA			
VARIABLES		N	X	± SD	N	X	± SD	P	N	X	± SD	P
Pi mg % (*)	6 m - 3 a	31	5.14	0.42	20	3.6	0.85	0.001	7	3.02	0.40	0.001
	3 - 7 a	29	4.60	0.37	10	3.3	0.61	0.001	3	3.70	0.37	0.001
	8 - 14 a	25	4.20	0.31	9	3.0	0.56	0.001	2	2.00	0.28	0.001

VI.3) Normofosforemia: La presentaron nueve niños, ocho tenían meningococemia y uno meningitis meningocócica. En los que tenían meningococemia, dos presentaron insuficiencia

renal aguda de tipo prerrenal y uno necrosis tubular. No existió asociación con insuficiencia renal, no obstante estos dos niños no se computaron al hacer el estudio comparativo de la normofosforemia con las diferentes variables por si fueran hipofosforemia en origen, convertidas en normofosforemia debido a la disminución del filtrado glomerular.

VI.4) Hipofosforemia: Se detectó en 42 pacientes: 31 con meningococemia y 11 con meningitis meningocócica. La incidencia de hipofosforemia no fue significativamente diferente en los pacientes con meningococemia o con meningitis meningocócica.

VI.4.1) Hipofosforemia y Calcio iónico: Ya que las alteraciones del Cal residían únicamente en los niños con meningococemia, se seleccionaron solo los niños con meningococemia. En los que tenían hipofosforemia el Cal fue superior al de los hiperfosforémicos y similar al de los normofosforémicos. La incidencia de hipocalcemia fue casi significativamente menor en los niños con hipofosforemia respecto a los que tenían hiperfosforemia (Tabla Pi - VII).

TABLA Pi - VII: Cal E HIPER - HIPO Y NORMOFOSFOREMIA EN LA MENINGOCOCEMIA

FÓSFORO SÉRICO	CALCIO IÓNICO (mmol/l)					HIPOCALCEMIA		
	N	X	± SD	Mn - Mx	P	S	N	P
HIPOFOSFOREMIA	31	1.14	0.12	0.78-1.31	< 0.001	7	0	= 0.07
HIPERFOSFOREMIA	7	0.86	0.18	0.60-1.00		18	13	
NORMAL	8	1.14	0.16	0.90-1.34	NS	5	3	NS

VI.4.2) Hipofosforemia y PTH: Para valorar influencia del hiperparatiroidismo sobre la aparición de hipofosforemia, se excluyeron los niños con hiperfosforemia, claramente en relación con insuficiencia renal. No se encontró asociación entre hiperparatiroidismo e hipofosforemia. La PTHmm (grupo patológico I) no fue significativamente mayor en los niños con hipofosforemia. En el grupo patológico II el nivel de PTHmi fue significativamente más elevado en los niños con hipofosforemia y meningococemia (Tabla Pi-VIII).

TABLA Pi - VIII: PTH E HIPO - HIPER Y NORMOFOSFOREMIA EN LA MENINGOCOCEMIA

FÓSFORO SÉRICO	PTHmm (pg/ml)				PTHmi (pg/ml)			
	N	X	± SD	P	N	X	± SD	P
HIPOFOSFOREMIA	12	452	147	NS	15	93	54	< 0.05
HIPERFOSFOREMIA	3	600	122		3	187	107	
NORMAL	1	474			4	55	1	< 0.05

VI.4.3) Hipofosforemia y depleción de vitamina D: Al igual que en el caso anterior, para valorar la influencia de la depleción de vitamina D sobre la aparición de hipofosforemia, se excluyeron los niños con hiperfosforemia. No se encontró asociación entre depleción de vitamina D e hipofosforemia, ni tampoco diferencias en los niveles de 25OH vitamina D de cada uno de los grupos patológicos con y sin hipofosforemia. Al excluir los niños con meningitis meningocócica y seleccionar los que tenían meningococemia, la incidencia de hipofosforemia fue casi significativamente mayor en los deplecionados. Los niveles de 25OH vitamina D fueron más elevados en los niños con Pi normal pero sin significación estadística (Tabla Pi - IX).

TABLA Pi - IX: INCIDENCIA DE HIPOFOSFOREMIA Y DEPLECIÓN DE VITAMINA D EN LA MC

FÓSFORO SÉRICO	DEPLECIÓN DE VD			25(OH)D (HPLC) (ng/ml)			25(OH)D (RIA) (ng/ml)		
	S	N	P	N	X ± SD	P	N	X ± SD	P
DISMINUIDO	21	6	= 0.1	13	10 ± 6	NS	14	15 ± 12	NS
NORMAL	2	3		2	16 ± 9		4	26 ± 16	

VI.4.4) Hipofosforemia y calcitriol: Los pacientes con hipofosforemia no mostraron niveles séricos de calcitriol diferentes en comparación con los hiper o normofosforémicos.

VI.4.5) Hipofosforemia y excreción urinaria de fósforo: No se encontraron diferencias en el nivel sérico de Pi, ni mayor incidencia de hipofosforemia en los pacientes con hiperfosfaturia.

VI.5) Hiperfosforemia: La presentaron siete pacientes con meningococemia. Seis (86 %) tenían necrosis tubular y uno insuficiencia renal de tipo prerrenal. Existió asociación significativa entre hiperfosforemia e insuficiencia renal ($p < 0.001$) o necrosis tubular ($p < 0.001$).

VI.5.1) Hiperfosforemia y calcio iónico: En los pacientes con hiperfosforemia el Cal fue inferior al de los normo o hipofosforémicos. La incidencia de hipocalcemia fue casi significativamente mayor en los niños con hiperfosforemia respecto a los que tenían hipofosforemia (Tabla Pi - X).

TABLA Pi - X: Cal E HIPER - HIPO Y NORMOFOSFOREMIA EN LA MENINGOCOCEMIA

FÓSFORO SÉRICO	CALCIO IÓNICO (mmol/l)					HIPOCALCEMIA		
	N	X	± SD	Min - Mx	P	S	N	P
HIPOFOSFOREMIA	7	0.86	0.18	0.60-1.00	< 0.001	7	0	= 0.07
HIPOFOSFOREMIA	31	1.14	0.12	0.78-1.31		18	13	
NORMAL	8	1.14	0.16	0.90-1.34	= 0.01	5	3	NS

La hipocalcemia fue más intensa en los pacientes con hiperfosforemia que en los pacientes con hipofosforemia ($n = 7$; 0.86 ± 0.18 mmol/l; $Mn = 0.60$ - $Mx = 1.01$ vs $n = 18$; 1.06 ± 0.1 mmol/l; $Mn = 0.70$ - $Mx = 1.17$; $p < 0.01$), si bien la incidencia de hipocalcemia grave no fue mayor.

VI.5.2) Hiperfosforemia y PTH: Los pacientes con hiperfosforemia presentaron niveles de PTH más elevados que los hipo o normofosforémicos, con significación estadística en el caso de la PTHmi (grupo patológico II). La incidencia de hiperparatiroidismo no fue significativamente mayor (Tabla Pi - XI).

TABLA Pi - XI: PTH E HIPER - HIPO Y NORMOFOSFOREMIA EN LA MENINGOCOCEMIA

FÓSFORO SÉRICO	PTHmm (pg/ml)				PTHmi (pg/ml)			
	N	X	± SD	P	N	X	± SD	P
HIPERFOSFOREMIA	3	600	122	NS	3	187	107	< 0.05
HIPOFOSFOREMIA	12	452	147		15	93	54	
NORMAL	1	474			4	55	1	< 0.05

VI.5.3) Hiperfosforemia y calcidiol: De siete niños con hiperfosforemia, en seis se midió el 25OH vitamina D. Todos presentaron niveles de depleción tres de carácter leve y tres grave.

VI.5.4) Hiperfosforemia y calcitriol: Aunque en los niños con hiperfosforemia los niveles fueron inferiores, no hubo diferencias significativas con los pacientes que tenían hipofosforemia.

VI.6) Fósforo sérico y demás variables: En los niños con meningococemia, la gravedad la morbilidad y la mortalidad, fueron mayores en los niños con hiperfosforemia (Tabla Pi - XII).

TABLA Pi - XII: VARIABLES CON INCIDENCIA SIGNIFICATIVAMENTE MAYOR SEGUN PI

VARIABLE	HIPERFOSFOREMIA vs HIPOFOSFOREMIA	HIPERFOSFOREMIA vs FÓSFORO NORMAL	HIPOFOSFOREMIA vs FÓSFORO NORMAL
CID GRAVE	= 0.005	NS	NS
SHOCK SÉPTICO TARDÍO	= 0.004	= 0.06	NS
DOPAMINA > 10 mg/kg/minuto	= 0.08	NS	NS
DOPAMINA + DOBUTAMINA	= 0.004	= 0.029	NS
INOTRÓPICOS > 72 HORAS	= 0.001	= 0.029	NS
COMPLICACIONES: ≥ TRES	= 0.0006	= 0.001	NS
DÍAS DE ESTANCIA: ≥ TRES	= 0.045	= 0.02	NS
MORTALIDAD	= 0.03	= 0.07	NS

VII) MAGNESIO SÉRICO

El magnesio sérico se determinó en 40 niños, no encontrándose diferencias significativas entre el grupo control y los pacientes con enfermedad meningocócica invasiva, meningococemia o meningitis meningocócica (Tabla CP - I y II). En el grupo patológico cinco pacientes presentaron hipomagnesemia (1.42 ± 0.02 mg %) y dos hipermagnesemia (2.8 ± 0.14 mg %), en ambos casos leve siendo en resto normal (2.10 ± 0.27 mg %). En los niños con hipocalcemia, shock, insuficiencia renal o hiperparatiroidismo, no hubo diferencias significativas en los niveles de magnesio.

MAGNESIO SÉRICO		MAGNESIO SÉRICO	
GRUPO	CONCENTRACION (mg %)	GRUPO	CONCENTRACION (mg %)
CONTROL	2.10 ± 0.27	PATOLÓGICO	1.42 ± 0.02
			2.8 ± 0.14

En el grupo control se determinó el magnesio sérico en 40 niños, no encontrándose diferencias significativas entre el grupo control y los pacientes con enfermedad meningocócica invasiva, meningococemia o meningitis meningocócica (Tabla CP - I y II). En el grupo patológico cinco pacientes presentaron hipomagnesemia (1.42 ± 0.02 mg %) y dos hipermagnesemia (2.8 ± 0.14 mg %), en ambos casos leve siendo en resto normal (2.10 ± 0.27 mg %). En los niños con hipocalcemia, shock, insuficiencia renal o hiperparatiroidismo, no hubo diferencias significativas en los niveles de magnesio.

En el grupo control se determinó el magnesio sérico en 40 niños, no encontrándose diferencias significativas entre el grupo control y los pacientes con enfermedad meningocócica invasiva, meningococemia o meningitis meningocócica (Tabla CP - I y II). En el grupo patológico cinco pacientes presentaron hipomagnesemia (1.42 ± 0.02 mg %) y dos hipermagnesemia (2.8 ± 0.14 mg %), en ambos casos leve siendo en resto normal (2.10 ± 0.27 mg %). En los niños con hipocalcemia, shock, insuficiencia renal o hiperparatiroidismo, no hubo diferencias significativas en los niveles de magnesio.

En el grupo control se determinó el magnesio sérico en 40 niños, no encontrándose diferencias significativas entre el grupo control y los pacientes con enfermedad meningocócica invasiva, meningococemia o meningitis meningocócica (Tabla CP - I y II). En el grupo patológico cinco pacientes presentaron hipomagnesemia (1.42 ± 0.02 mg %) y dos hipermagnesemia (2.8 ± 0.14 mg %), en ambos casos leve siendo en resto normal (2.10 ± 0.27 mg %). En los niños con hipocalcemia, shock, insuficiencia renal o hiperparatiroidismo, no hubo diferencias significativas en los niveles de magnesio.

En el grupo control se determinó el magnesio sérico en 40 niños, no encontrándose diferencias significativas entre el grupo control y los pacientes con enfermedad meningocócica invasiva, meningococemia o meningitis meningocócica (Tabla CP - I y II). En el grupo patológico cinco pacientes presentaron hipomagnesemia (1.42 ± 0.02 mg %) y dos hipermagnesemia (2.8 ± 0.14 mg %), en ambos casos leve siendo en resto normal (2.10 ± 0.27 mg %). En los niños con hipocalcemia, shock, insuficiencia renal o hiperparatiroidismo, no hubo diferencias significativas en los niveles de magnesio.

GRUPO	CONCENTRACION (mg %)	GRUPO	CONCENTRACION (mg %)
CONTROL	2.10 ± 0.27	PATOLÓGICO	1.42 ± 0.02
			2.8 ± 0.14

DISCUSIÓN

-. DISCUSIÓN .-

I) SIMILITUD ENTRE GRUPOS

Los hallazgos obtenidos al comparar entre sí ambos grupos control y ambos grupos patológicos (tras la exclusión de los pacientes que no cumplían criterios de enfermedad meningocócica invasiva), permiten en lo que se refiere al estudio de todas las variables con excepción de las hormonas calciotrópicas, considerar un sólo grupo control y un sólo grupo patológico.

En cuanto al 25(OH) vitamina D y la PTH forzoso es considerar ambos grupos controles y patológicos por separado, ya que la técnica de cuantificación fue diferente. En el caso del calcitriol se utilizarán los grupos control y patológico II, ya que esta variable sólo se determinó en estos grupos.

II) DEFINICIONES BIOQUÍMICAS

Los valores obtenidos en el grupo control no difieren de los descritos en la literatura, confirmando la fiabilidad de nuestros resultados y constituyen la base de las definiciones bioquímicas. Respecto a los estados de depleción de vitamina D, hemos utilizado los datos de estudios que relacionan niveles séricos de 25OH inferiores a 12-15 ng/ml con la elevación aislada de la PTH sérica, para definir la *insuficiencia de vitamina D* (Ooms ME, Lips P, Roos JC y cols, 1995; Gloth FM, Gundberg CM, Hollis BW y cols, 1995; Zehgoud F, Vervel C, Guillozo H y cols, 1997; Thomas MK y Demay MB, 2000), y para la *deficiencia de vitamina D* trabajos que relacionan la existencia de anomalías anatómicas, fisiológicas y bioquímicas propias del raquitismo con niveles de 25OH inferiores a 8-10 ng/ml (Garabedian M, 1996; Fournier A, Fardellone P, Achard JM y cols, 1999; Mughal MZ, Salama H, Greenaway T y cols, 1999).

Los niveles de 25(OH) vitamina D en nuestros grupos control están dentro de la normalidad, aproximándose los valores mínimos a los niveles de depleción pero sin alcanzarlos. No se realizó el estudio de las fosfatasa alcalinas porque estimamos que no sería un parámetro fiable para el estudio del metabolismo calcio - fósforo en el paciente grave, ya que puede alterarse fácilmente por causas ajenas a un estado de depleción de vitamina D.

III) DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDAD MENINGOCÓCICA INVASIVA

Destaca la relativamente baja incidencia de aislamiento de meningococo en sangre o líquido cefalorraquídeo a pesar de la evidencia clínica de enfermedad meningocócica invasiva. El pretratamiento con antibióticos no influyó en el bajo rendimiento de las muestras bacteriológicas. Estudios previos en pacientes con enfermedad meningocócica invasiva realizados en nuestro centro son acordes con estos resultados (García Pérez J, 1990), aunque la incidencia de diagnóstico bacteriológico es ligeramente más baja que en otros (Castellanos Ortega, A, Gandarillas Gonzalez MA, Teja Barbero JL y cols 1996). Respecto al tipo de meningococo, en ningún niño se aisló el meningococo del grupo A, apareciendo en cambio un aumento en la incidencia del meningococo del grupo C, según la tendencia observada posteriormente (Miguel Ordaz MV, Menendez-Rivas M, Vila S y cols, 1994; Bueno M y Buselga C, 1994; Casado Flores J, García Teresa MA, Cambra Y y cols, 1996).

IV) MEDICACIÓN PREVIA

La administración de suplementos de vitamina D fue realmente escasa, de modo que en los niños menores de 18 meses, sólo en la mitad pudo constatarse que los recibían, y en los menores de 12 meses, sólo en el 66 %. La incidencia de meningococemia fue menor en los niños pretratados con antibióticos sugiriendo que su administración empírica pudo influir en la forma de enfermedad meningocócica invasiva, favoreciendo una presentación "menos grave" en forma de meningitis meningocócica.

V) METABOLISMO CALCIO-FÓSFORO

V.1) DIFERENCIAS ENTRE GRUPO CONTROL Y PATOLÓGICO

Es evidente que en el grupo patológico existen diferencias significativas respecto al calcio sérico, 25(OH) vitamina D, PTH y fósforo sérico, que sugieren una incidencia significativamente mayor de hipocalcemia, depleción de vitamina D, hiperparatiroidismo e hipofosforemia.

El estudio por separado de los niños con meningococemia, demuestra que es en este grupo, donde se producen la mayoría estas diferencias patológicas. En cuanto a los niños con meningitis, sólo se encontraron diferencias en el Pi sérico y el 25(OH) vitamina D.

En los niños del grupo patológico I, el 25(OH) vitamina D fue significativamente más bajo, situándose en el rango de depleción tres de los cinco pacientes, pero no en el grupo patológico II, quizás porque en este, la incidencia de depleción de vitamina D fue menor (tres de siete). El calcitriol, fue más bajo en los niños con enfermedad meningocócica invasiva que en el control, manteniéndose esta diferencia tanto en los niños con meningococemia como con meningitis meningocócica, si bien ninguno de los niños con meningitis meningocócica mostró niveles compatibles con síntesis disminuida, siendo además comparativamente más elevados que en los que tenían meningococemia.

V.2) CALCIO SÉRICO

V.2.1) Medición de la calcemia:

Intentamos demostrar si la utilización del CaT o el CaTc es adecuada para el diagnóstico de certeza de hipocalcemia. A pesar de que encontramos una correlación aceptable en cuanto a valores séricos, cuando se utilizó el CaT la incidencia de hipocalcemia (aunque no significativamente), fue mayor. Este hallazgo está en consonancia con estudios previos en los que utilizando el CaT, entre el 70 y el 90 % de los pacientes críticos adultos muestran valores en el rango de hipocalcemia (Desai TK, Carlson RW y Geheb MA, 1988), mientras que con la medición directa del Cal la incidencia de hipocalcemia disminuye considerablemente (Zaloga GP y Chernow B, 1988; Desai TK, Carlson RW y Geheb MA, 1987 -a-; Zaloga GP y Chernow, 1987-a-; Desai TK, Carlson RW, Thill-Bahazorian M y cols, 1988), aunque estudios recientes la elevan hasta al 88 % (Zivin JR, Gooley T, Zager RA y cols, 2001). En pacientes pediátricos en estado crítico los resultados son similares, disminuyendo la incidencia de hipocalcemia del 49 % al 18 % según se utilice CaT o Cal (Cardenas - Rivero N, Chernow B, Stoiko MA y cols, 1989).

Todos estos estudios al igual que el nuestro, demuestran que el CaT no es un parámetro fiable para la evaluación de la calcemia en el enfermo crítico, pudiendo simular hipocalcemia en situaciones en las que el Cal es normal. La similar incidencia de hipocalcemia tanto al utilizar el CaTc como el Cal y su buena correlación sugieren en nuestra serie, que el CaTc en ausencia de medios para determinar el Cal, puede ser un parámetro aceptable para el diagnóstico de hipocalcemia. No obstante la afinidad de la albúmina para fijar el Ca^{2+} , varía en cada situación clínica y en cada individuo, especialmente en el paciente crítico, debido a variaciones en el pH, concentración de ácidos grasos libres y osmolaridad (Eastell R y Heat H III, 1982; Zaloga GP, Willey SC y Chernow B, 1986) por lo que en estas situaciones la

utilización del CaTc puede no ser la más adecuada. Por estas razones y por ser el Cal la fracción biológicamente activa y sensible a la regulación hormonal, hemos utilizado en nuestra serie el Cal como patrón de referencia para el estudio del metabolismo cálcio-fósforo.

V.2.2) Incidencia de hipocalcemia:

En adultos con sepsis de etiología diversa, se ha estimado una incidencia de hipocalcemia entre el 20 % (aumentando al 30 % si la sepsis es por gérmenes gram negativos) (Zaloga GP y Chernow B, 1987-a-) y el 37 % (Aderka D, Schwartz D, Dan M y cols, 1987). En un estudio realizado en 13 pacientes pediátricos con sepsis, el 54 % (siete pacientes, dos de ellos con meningococemia) desarrollaron hipocalcemia (Cardenas-Rivero N, Chernow B, Stoiko MA y cols, 1989), cifra más acorde con nuestros resultados. La aparición de hipocalcemia en la sepsis meningocócica está constatada en la literatura, si bien los trabajos son escasos (Labay Matías MV, Biubloni Sancho J, Reynes Muntaner J y cols, 1983; Callen M, Morras Y, Eizaguirre I y cols, 1983; Mallet E, Lanse X, Devaux AM y cols, 1983), y ninguno de ellos ha estudiado con que frecuencia se presenta esta alteración. El trabajo de Labay Matías, está fundamentalmente centrado en la hipofosforemia, pero analizando su trabajo puede detectarse una incidencia de hipocalcemia del 60 %, aunque el parámetro utilizado fue el CaT, lo que resta fiabilidad a este porcentaje.

En nuestra serie la aparición de hipocalcemia se ciñó exclusivamente a los niños con meningococemia, afectando a más de dos tercios de los pacientes. Ningún paciente con meningitis meningocócica llegó a desarrollar hipocalcemia y ningún otro factor (edad, sexo, época del año, ingesta previa de vitamina D o administración previa de expansores o antibióticos) excepto la presencia de meningococemia, influyó en la aparición de hipocalcemia.

V.2.3) Intensidad de la hipocalcemia:

En una serie de doce pacientes adultos con sepsis e hipocalcemia, en el 83 % fue moderada ($> 0.8 \text{ mmol/l}$) y sólo en dos fue grave (0.63 y 0.78 mmol/l) (Zaloga GP y Chernow B, 1987-a-). En otro estudio de nueve pacientes con shock tóxico, en el 89 % la hipocalcemia fue también moderada y grave sólo en un caso (0.57 mmol/l) (Wagner MA, Batts DB, Colville P y cols CB, 1981). Taylor y cols encuentran en 62 adultos con sepsis una disminución moderada del Cal (0.91 mmol/l) (Taylor B, Sibbald WJ, Edmonds MW y cols, 1978).

En nuestro estudio la hipocalcemia fue fundamentalmente de intensidad leve (89 %), al igual que en otras series GP (Zaloga GP y Chernow B, 1987-a; Wagner MA, Batts DB, Colville P y cols CB, 1981).

V.2.4) Complicaciones relacionadas con hipocalcemia:

La hipocalcemia moderada o leve ($\text{Ca}^{++} > 0.8 \text{ mmol/l}$) es casi siempre asintomática excepto cuando desciende por debajo de 0.8 mmol/l (Sorrel M y Rosen JF, 1975; Kost CJ, 1993). La aparición de hiperexcitabilidad neurológica está asociada a hipocalcemia, y ha sido descrita como síntoma predominante en un estudio de pacientes sépticos con hipocalcemia (Albert DS, Serpick AA y Thompson WI, 1975).

En nuestra serie sólo un paciente manifestó signos de excitabilidad neuromuscular consistente en convulsiones, aunque debido a la escasa intensidad de la hipocalcemia (0.86 mmol/l), y a que el paciente presentaba meningitis meningocócica además de meningococemia, es probable que las convulsiones estuvieran relacionadas con su proceso neurológico de base, y no con la hipocalcemia en sí. En el resto de los pacientes no hubo manifestaciones de hiperexcitabilidad neurológica debido a que el descenso del Ca^{++} no fue suficientemente intenso. Además algunos pacientes estaban bajo los efectos de sedantes o miorelajantes.

Las alteraciones electrocardiográficas no son diagnósticas y pueden no aparecer incluso en presencia de hipocalcemia (Zaloga GP y Chernow B, 1988). En nuestra serie, sólo tres de los 36 pacientes con hipocalcemia, manifestaron alteraciones electrocardiográficas compatibles.

La hipocalcemia puede disminuir la contractibilidad miocárdica (Lang RM, Fellner SM, Neumann y cols, 1988) hasta el punto de aparecer insuficiencia cardíaca congestiva en adultos (Connor TB; Rosen BL, Bleaustein MP y cols, 1982), niños (Avery PG, Arnold IR, Hubner PJ y cols, 1993; Brunvand L, Haga P, Tangsrud SE y cols, 1995) y recién nacidos (Troughton O y Singh SP, 1972; Tsang TC, Donovan EF y Steichen JJ, 1976; Venkatamaran PS, Wilson DA, Sheldon RE y cols, 1985; Memmi I, Brauner R, Sidi D y cols, 1993). En la hipocalcemia asociada a endotoxemia se ha descrito disminución de la contractibilidad cardíaca (Woo P, Carpenter MA y Trunkey D, 1979), sin embargo la etiología de la disfunción miocárdica en el shock endotóxico aún se desconoce, atribuyéndose a mediadores circulantes presentes en la endotoxemia (Cunha RE y Parrillo JE, 1990) como la interleuquina 1β o el $\text{TNF-}\alpha$ (Kumar A Thota V, Dee L y cols, 1996,

Joe EK, Schussheim AE, Longrois D y cols, 1998) y quizás la destrucción del tejido miocárdico como sugiere la elevación de la troponina I encontrada en niños con meningococemia (Thiru Y, Pathan N, Bignall S y cols, 2000). Recientemente se discute el papel del Ca^{2+} citosólico como mediador de lesión celular. La endotoxinas pueden alterar el flujo de Ca^{2+} en las organelas de las células cardíacas (Zaloga GP y Malcom D, 1993), induciendo un aumento del Ca^{2+} libre intracelular que activa lipasas, proteasas y nucleasas que producen daño celular (Zaloga GP, Washburn D, Black KW y cols, 1993). Existen indicios de que la sobrecarga de calcio en pacientes normo o hipercalcémicos con endotoxemia puede aumentar el daño tisular (Zaloga GP y Washburn D, 1988; Chernow B, 1990), de modo que en estos pacientes se recomienda no tratar la hipocalcemia cuando es leve.

En nuestra serie encontramos asociación estadísticamente significativa entre la presencia de shock y la aparición de depresión de la contractibilidad miocárdica. En algo más de la mitad de los pacientes con hipocalcemia la contractibilidad miocárdica también disminuyó, siendo en ellos el CaI significativamente más bajo, aunque no alcanzó niveles inferiores a 0.8 mmol/l. No parece que la hipocalcemia haya sido un factor determinante de disfunción miocárdica en nuestros pacientes, papel que a nuestro juicio corresponde al propio shock endotóxico. En los pacientes en que se trató la hipocalcemia, la incidencia de disfunción miocárdica no fue significativamente mayor, y ninguno de los pacientes tratados mostró evidencias analíticas de sobrecarga cálcica.

V.2.5) Calcio sérico y alteraciones relacionadas con meningococemia:

V.2.5.1) Shock: En el shock endotóxico es frecuente la aparición de hipocalcemia (Sibbald WJ, Taylor B, Edmonds M y cols, 1978; Woo P, Carpenter MA y Trunkey D, 1979; Vadstrup S, Pedersen TF, Weywadt L y cols, 1989; Cardenas-Rivero N, Chernow B, Stoiko MA y cols, 1989), pero ningún trabajo refiere en que porcentaje. La hipocalcemia grave puede producir depresión cardiocirculatoria que se expresa como hipotensión (Drop JL y Laver MB, 1975; Drop LJ, 1985; Meliones JN, Moler FW, Custer JR y cols, 1991), resistencia a fármacos intrópicos que actúan a través de mecanismos mediados por Ca^{2+} (Chopra D, Janson P y Sawin CT, 1972; Zaloga GP, Prielipp RC, Butterworth JF y cols, 1993), y dependencia de catecolaminas para mantener una hemodinámica normal tanto en adultos (Desai TK, Carlson RW, Thill-Bahazorian M y cols, 1988; Alegre M y Vincent JL, 1990) como en niños (Cardenas-Rivero N, Chernow B, Stoiko MA y cols, 1989). La concurrencia de hipocalcemia y shock endotóxico puede producir hipotensión y disminución de la contractibilidad miocárdica (Woo P, Carpenter MA y Trunkey D,

1979). En un estudio realizado en 1987 (Zaloga Gp y Chernow B, 1987-a-), en doce pacientes con sepsis e hipocalcemia, cinco (dos con hipocalcemia grave) mantuvieron hipotensión sostenida a pesar de estar sometidos a tratamiento con inotrópicos. Tras la corrección de la hipocalcemia la respuesta a los inotrópicos mejoró, normalizándose la tensión arterial.

En nuestra serie hemos pretendido analizar la incidencia de hipocalcemia en el shock endotóxico, si influyó en la intensidad del shock, y en la respuesta a los fármacos inotrópicos.

En los niños con shock séptico meningocócico, el Cal disminuyó de modo significativo respecto a los que no tenían shock, y la incidencia de hipocalcemia fue significativamente mayor. En los pacientes con shock séptico tardío, el descenso del Cal fue más intenso pero la incidencia de hipocalcemia, no fue mayor ni más grave.

Respecto al uso de inotrópicos, aunque la necesidad de utilizar o no dopamina fue mayor en los pacientes con hipocalcemia al ingreso, y la duración del tratamiento con inotrópicos fue más corta en los pacientes que normalizaron la calcemia en las primeras 24 horas de evolución, la dosis necesaria para mantener unos parámetros hemodinámicos normales no fue diferente en los pacientes con o sin hipocalcemia, ni tampoco en los pacientes que precisaron o no, aporte cálcico para su corrección.

Los pacientes en los que la hipocalcemia fue más intensa precisaron dosis mayores de inotrópicos o asociación de dobutamina, sin embargo a las 24 horas de evolución estos hallazgos no se mantuvieron a pesar de persistir la hipocalcemia. El análisis de los pacientes con hipocalcemia grave demostró que necesitaron asociación de más de un inotrópico (dopamina + dobutamina) y más tiempo de tratamiento que los que tuvieron hipocalcemia leve.

Debido sin duda al moderado descenso del Cal, salvo en los casos de hipocalcemia grave, es bastante improbable que la hipocalcemia haya podido influir en la severidad del shock, en un mayor deterioro hemodinámico o en una respuesta refractaria o inadecuada a los inotrópicos.

V.2.5.2) Coagulación: Los niños con meningococemia y coagulopatía de consumo presentaron un Cal más bajo que los que no la tenían, siendo el descenso mayor en los niños con coagulopatía de consumo grave y también la incidencia de hipocalcemia. No hay ningún estudio en la literatura que aporte datos sobre la aparición de hipocalcemia en pacientes con

coagulopatía de consumo, siendo sin duda variables interrelacionadas secundariamente por la influencia de otros factores (shock y endotoxemia), pero sin nexo fisiopatológico entre ambas.

V.2.5.3) Complicaciones relacionadas con shock séptico meningocócico: Los pacientes con una o más complicaciones (insuficiencia renal, hemorragia digestiva alta y SDRA), mostraron mayor descenso del Cal y mayor incidencia de hipocalcemia. Esta mayor incidencia no se mantuvo, ni siquiera en los pacientes con hipocalcemia grave, cuando se excluyeron los niños que no tenían shock séptico meningocócico. Esto nos inclina a pensar que la mayor incidencia de complicaciones no esta relacionada con la influencia de la hipocalcemia sino con la severidad del shock.

A pesar de que el Cal al ingreso fue menor y la incidencia de hipocalcemia mayor (aunque no más grave) en los niños que presentaron insuficiencia renal (necrosis tubular), hemorragia digestiva alta o SDRA, al seleccionar los pacientes con shock séptico meningocócico, no se mantuvo una mayor incidencia de hipocalcemia. Ningún dato puede apoyar la idea que la hipocalcemia tuvo alguna influencia en la aparición de las complicaciones descritas, siendo al igual que la hipocalcemia, un reflejo de la gravedad del proceso patológico desencadenante, en este caso el shock séptico meningocócico.

En el caso concreto de la posible influencia de la hipocalcemia en la aparición de insuficiencia renal, existe en la literatura una referencia al respecto, en un grupo de pacientes adultos en estado crítico (Chernow B, Zaloga GP, McFadden E y cols, 1982). Nuestro estudio indicó un Cal más bajo pero no una mayor incidencia de hipocalcemia en los pacientes con insuficiencia renal. No puede haber relación patogénica directa entre hipocalcemia y daño renal, a no ser que el flujo renal sea comprometido debido al deterioro hemodinámico (mayor resistencia a fármacos inotrópicos y bajo gasto cardiaco) secundario a hipocalcemia grave, hecho que en nuestra serie no se ha podido constatar.

En el SDMO es frecuente la aparición de hipocalcemia debida al fracaso metabólico de los órganos responsables de la homeostasis cálcica (Zaloga GP y Chernow B, 1987-a-; Desai TK, Carlson RW y Geheb MA, 1987 -b-) y también al gran consumo de calcio intracelular que implica el sostenimiento de la actividad cardiovascular (Zaloga GP y Washburn D, 1988).

En nuestro estudio, los niños con SDMO tuvieron un Cal significativamente inferior y mayor incidencia de hipocalcemia, hechos que no se mantuvieron al seleccionar los niños con shock séptico meningocócico. No se puede asegurar que en nuestro estudio el SDMO tenga un papel primordial en la patogénesis de la hipocalcemia, más aún si la hipocalcemia aparece ya en el

ingreso, antes de la gestación del SDMO. En cuanto al mantenimiento de la situación de hipocalcemia, sin duda ha influido el SDMO, puesto que la restauración de la calcemia se logró más fácilmente y en menor tiempo en los niños sin SDMO.

Aunque la sobrecarga de calcio en pacientes normo o hipercalcémicos con endotoxemia puede estar implicada en la génesis del SDMO (Zaloga GP y Washburn D, 1988; Chernow B, 1990), en nuestra serie no se demostró asociación estadísticamente significativa entre la administración de calcio y mayor incidencia de SDMO en los niños con shock avanzado.

V.2.6) Tiempo de ingreso:

En pacientes adultos en estado crítico se ha descrito un mayor tiempo de estancia en cuidados intensivos en los hipocalcémicos (Chernow B, Zaloga GP, McFadden E y cols, 1982).

En nuestro estudio los niños con hipocalcemia al ingreso, y en los que la hipocalcemia persistió más de 24 horas, tuvieron un tiempo de estancia en cuidados intensivos superior. Cuando se seleccionaron los niños con shock séptico meningocócico, estas diferencias no se mantuvieron. Nuestros resultados demuestran que es la presencia de shock y no la hipocalcemia el factor determinante del tiempo de estancia en cuidados intensivos. Este hecho, junto con el moderado descenso del calcio iónico y la ausencia de evidencia de complicaciones relacionadas con hipocalcemia, indican que la influencia de la hipocalcemia en una mayor estancia en cuidados intensivos es escasa.

V.2.7) Evolución de la hipocalcemia:

En casi dos tercios de los niños con meningococemia e hipocalcemia leve, el Cal se normalizó durante las primeras 24 horas de ingreso mediante los mecanismos de homeostasis fisiológica sin necesidad de tratamiento. En ocho niños la calcemia corrigió entre el 2º y el 3º día, quizás por tener menores niveles de Cal, precisando tratamiento mediante aporte cálcico. En los niños con hipocalcemia grave la corrección se logró entre las 18 y 48 horas de ingreso y sólo en la mitad de los casos. En los dos niños en los que no se logró la corrección total, la calcemia remontó a niveles de hipocalcemia leve, y de haber vivido más tiempo probablemente se hubiera normalizado.

En los niños que presentaron necrosis tubular o SDMO, la hipocalcemia se mantuvo más tiempo que en los que no tenían afectación renal o SDMO. Aunque los niños en los que no se logró

la normalización de la calcemia presentaron mayor incidencia de necrosis tubular y SDMO, cuando se seleccionaron los que tenían shock séptico meningocócico, este hallazgo sólo se mantuvo para los pacientes con SDMO, lo que indica que la relación entre necrosis tubular y persistencia de la hipocalcemia está sustentada por la presencia o no de shock séptico meningocócico. Es un hecho conocido que en la insuficiencia renal aguda hay un descenso del calcio sérico, inducido por diferentes mecanismos (hiperfosfatemia, baja producción de calcitriol y resistencia periférica a la PTH), que se comentarán una vez analizados los resultados del estudio de las hormonas calciotrópicas.

No hemos encontrado ningún estudio que aporte datos sobre la eventual normalización espontánea del Cal en pacientes con sepsis e hipocalcemia moderada y asintomática, no obstante no se recomienda su corrección por su escasa repercusión hemodinámica (Venkatamaran PS, Wilson DA, Sheldon RE y cols, 1985; Royster L, Butterworth JF, Prielipp RC y cols, 1992). Además puede ser perjudicial pues la sobrecarga cálcica atenúa el efecto inotrópico de los fármacos beta adrenérgicos (Butterworth JF, Zaloga GP, Prielipp RC y cols, 1992) y puede tener efectos deletéreos sobre el metabolismo celular, potenciando la isquemia tisular (Zaloga GP y Washburn D, 1988; Chernow B, 1990).

Nuestro estudio sugiere que el tratamiento adecuado de la meningococemia y el shock junto con los mecanismos fisiológicos reguladores del metabolismo fosfocálcico, permite en la mayoría de los niños con hipocalcemia moderada la corrección espontánea dentro de las primeras 24 horas de evolución sin necesidad de aporte extra de calcio.

V.2.8) Mortalidad:

En pacientes críticos adultos con hipocalcemia se ha descrito una mortalidad diez veces más elevada (Chernow B, Zaloga GP, McFadden E y cols, 1982). En niños con patología crítica diversa se ha constatado una mortalidad de cuatro (Broner CA, Stidham GL, Westenkirchner DF y cols, 1990) a diez (Cárdenas-Rivero N, Chernow B, Stoiko MA y cols, 1989) veces más alta en los hipocalcémicos. En pacientes sépticos adultos con hipocalcemia, la mortalidad fue el doble que en los normocalcémicos (Zaloga GP y Chernow B, 1987-a; Gallardo J, Fardella P, Pumarino H y cols, 1991).

En nuestra serie el Cal fue menor en los fallecidos, y la mortalidad mayor en los niños en los que la hipocalcemia persistía después de las primeras 24 horas de ingreso. Cuando se analizaron

sólo los niños con shock séptico meningocócico no se pudo constatar mayor mortalidad en los hipocalcémicos. La mayor mortalidad detectada en los niños en los que no se pudo restablecer la calcemia se debió a que la incidencia de SDMO fue mayor. Estos hallazgos demuestran en nuestra serie, que la hipocalcemia, no determina una mayor mortalidad, siendo otros factores (shock y síndrome de disfunción multiorgánica) los determinantes de la misma.

V.3) HORMONAS REGULADORAS

El papel del eje PTH-Vitamina D en la patogénesis de la hipocalcemia en pacientes críticos con sepsis comenzó a estudiarse aunque parcialmente (sólo se midió la PTH paratiroidea), en 1978 (Sibbald W, Taylor B, Edmonds M y cols, 1978; Taylor B, Sibbald W, Edmonds M y cols, 1978). En los 80 aparecen trabajos en adultos (Chernow B, Zaloga GP, McFadden E y cols, 1986; Zaloga GP y Chernow B, 1987 -a-) y niños críticos (Cardenas-Rivero N, Chernow B, Stoiko MA y cols, 1989; Sanchez CJ, Venkatamaran PS, Parker MK y cols, 1989; Gauthier B, Trachtman H, DiCarmine y cols, 1990), en los que se estudia más profundamente el eje PTH - Vitamina D. El conjunto de estos trabajos realizados en adultos y niños, ofrece una explicación multifactorial de la patogénesis de la hipocalcemia: hipoparatiroidismo absoluto o relativo, déficit de vitamina D, deficiente hidroxilación renal, hipomagnesemia y resistencia periférica a la PTH o al calcitriol. No consiguen explicar la relación entre la endotoxemia y la aparición de hipocalcemia, especialmente en cuanto a que analizan grupos con patología crítica muy diversa, en los que los pacientes con sepsis son escasos. Es de destacar que en el único trabajo en niños críticos pero sin sepsis, en los que se estudió el sistema de la vitamina D no se encontraron alteraciones (Gauthier B, Trachtman H, DiCarmine y cols, 1990).

En pacientes con meningococemia, Callen M y colaboradores estudiaron nueve pacientes con hipocalcemia, sin encontrar alteraciones en la PTH (Callen M, Morris Y, Eizaguirre I y cols, 1983). Mallet en 1983 refiere 10 pacientes con meningococemia fulminante e hipocalcemia, comunicando el hallazgo de niveles elevados de calcitonina con una respuesta paratiroidea adecuada (Mallet E, Lanse X, Devaux AM y cols, 1983). En el conjunto de pacientes del trabajo de Cárdenas - Rivero, entre los pacientes con sepsis, en dos fue por meningococo. De estos, uno tenía la PTH normal y el otro en el rango del hiperparatiroidismo (Cardenas-Rivero N, Chernow B, Stoiko MA y cols, 1989).

V.3.1) HORMONA PARATIROIDEA

La PTH se ha estudiado en pacientes con hipocalcemia y sepsis, encontrándose niveles bajos que se recuperan una vez superado el proceso séptico, lo que ha sido definido como hipoparatiroidismo adquirido reversible (Taylor B, Sibbald WJ, Edmonds MW y cols, 1978; Sibbald WJ, Taylor B, Edmonds M y cols, 1978; Vadstrup S y Pedersen TF, 1993). En una serie de 12 pacientes sépticos con hipocalcemia se demostró hipoparatiroidismo adquirido en cinco (Zaloga GP y Chernow B, 1987-a). Es posible que en estos casos el hipoparatiroidismo sea consecuencia de una disfunción paratiroidea secundaria a un SDMO (Zaloga GP, 1991), o a mediadores circulantes que depriman la secreción de PTH (Zaloga GP, 1992). En 15 pacientes adultos críticos con sepsis, hasta un 40% de los hipocalcémicos presentan una PTH inapropiadamente baja para la situación de hipocalcemia, indicando una falta de acoplamiento entre el nivel sérico de calcio y la secreción de PTH (Lind L, Carlstedt F, Rastadt J y cols, 2000). Habiendo encontrado estos autores una correlación inversa entre las concentraciones de citokinas (interleukina-6 y $\text{TNF-}\alpha$) y calcio iónico, PTH y calcitriol, se postula que puedan tener una función inhibidora sobre la secreción de PTH (Zaloga GP, 2000).

En otros estudios se ha descrito que algunos pacientes presentan una respuesta paratiroidea adecuada a la hipocalcemia, es decir hiperparatiroidismo, pero insuficiente para normalizar la calcemia (Sibbald WJ, Sardesai W y Wilson RF, 1977; Underwood PS y Lamba A, 1979; Zaloga GP y Chernow B, 1987-a). Se postula en estos casos la existencia de resistencia periférica a la PTH secundaria a la afectación de los órganos diana (riñón o hueso) por el SDMO (Desai TK, Carlson y Geheb MA, 1987 -b-; Zaloga GP, Malcom D y Holladay J, 1987).

Cárdenas-Rivero y colaboradores encontraron en un grupo de 26 niños con hipocalcemia y patología crítica diversa (muchos de ellos con sepsis), niveles elevados de PTH en 9 pacientes (35 %) atribuyendo la hipocalcemia a una deficiente acción periférica de la hormona. De seis pacientes con sepsis (dos de ellos con meningococemia) en cinco, el nivel de PTH fue normal (aunque inadecuadamente bajo para una situación de hipocalcemia). En uno de los pacientes con meningococemia, se encontraron niveles de PTH en el rango del hiperparatiroidismo. Estos cinco casos con *niveles de PTH normales* pero inapropiadamente bajos, son calificados por los autores como "hipoparatiroidismo relativo" y lo explican mediante la hipótesis de que la interleukina-1 un potente ionóforo para el calcio (Dinarello CA, 1984) puede elevar el Ca^{2+} intracelular y suprimir la respuesta de la PTH a la hipocalcemia (Cárdenas-Rivero N, Chernow B, Stoiko MA y cols, 1989). Otros autores postulan que el incremento del Ca^{2+} intracelular durante la sepsis (Zaloga GP, Washburn D, Black KW y cols, 1993; Song SK, Karl IE, Ackerman JJH y

cols, 1993) y quizás también el Mg^{2+} , pueden inhibir la secreción de PTH a pesar de la situación de hipocalcemia (Zaloga GP, 2000).

En niños con meningococemia e hipocalcemia, un abstract de 1983, refiere nueve casos en los que los niveles de PTH no fueron significativamente diferentes frente a un grupo control de niños normocalcémicos (Callen M, Morras I, Eizaguirre I y cols 1983). Un estudio efectuado en 10 niños con meningococemia fulminante e hipocalcemia mostró niveles elevados de calcitonina con respuesta paratiroidea apropiada (Mallet E, Lanse X, Devaux AM y cols, 1983).

En nuestro estudio, ninguno de los niños mostró hiperparatiroidismo. En los que tenían meningitis meningocócica, el Ca^{2+} y los niveles de PTH fueron normales. Los pacientes con meningococemia mostraron casi en su totalidad, una PTH elevada en el rango del hiperparatiroidismo. Las diferencias en los niveles de PTHmm y PTHmi de los pacientes con y sin hipocalcemia y los del grupo control indican que la respuesta paratiroidea resolvió la hipocalcemia sólo en parte de los pacientes. Al analizar los niños con hiperparatiroidismo, sólo en un tercio se consiguió mantener la calcemia normal desde el ingreso, la mayoría de ellos sin shock. La discrepancia de resultados al analizar los pacientes con SDMO, fue sin duda debida al escaso número de pacientes, ya que el análisis de los pacientes con shock séptico tardío (situación no similar pero muy cercana fisiopatológicamente al SDMO), permitió demostrar que la presencia del SDMO interfirió en el mantenimiento de la calcemia. Cuando se estudiaron sólo los pacientes con hipocalcemia, se encontró que la corrección de la hipocalcemia se realizó más tardíamente en los niños que presentaron SDMO. En ellos, la necesidad de administrar suplementos de Ca^{2+} también fue mayor.

El análisis del grupo I reveló que en los niños con hiperparatiroidismo, sólo cinco consiguieron mantener la calcemia normal desde el ingreso. Ocho niños la normalizaron en las siguientes 24 horas posiblemente a base de un incremento en la secreción de PTH ya basalmente elevada. Puede afirmarse que en ambos grupos de pacientes con meningococemia, existió hipersecreción de hormona paratiroidea, pero no suficiente para mantener la calcemia en dos tercios de los niños con hiperparatiroidismo. Cabe pensar en la existencia de una disminución de respuesta periférica a la PTH, posiblemente debida a la disfunción de los órganos diana (hueso y riñón) consecuente a la afectación metabólica celular del shock endotóxico y el síndrome de disfunción multiorgánica.

A nivel renal en lo que a reabsorción cálcica se refiere, los pacientes con hipocalcemia, mostraron una disminución de la excreción del Ca^{2+} urinario, y una asociación estadísticamente

significativa entre hipocalciuria e hiperparatiroidismo, hallazgos consecuentes con un aumento en la reabsorción tubular de Ca^{2+} . Respecto a la excreción tubular de fosfatos, el efecto fosfatúrico de la hormona paratiroidea quedó patente al demostrarse una disminución de la reabsorción tubular de fosfatos y un aumento de la excreción urinaria de Pi, en los pacientes con hipocalcemia o hiperparatiroidismo. Todo esto demuestra que a nivel renal no existió disminución de la respuesta periférica a la PTH. El efecto sobre la producción renal de calcitriol y la respuesta a nivel óseo a la PTH (dependiente del nivel sérico de calcitriol), serán comentados posteriormente.

V.3.2) VITAMINA D

La vitamina D y sus metabolitos fueron estudiados por Gauthier B y colaboradores en niños con hipocalcemia y patología aguda grave no directamente relacionada con sepsis, en los que midieron los niveles de 25(OH) vitamina D y calcitriol sin encontrar ninguna alteración (Gauthier B, Trachtman H, DiCarmine y cols, 1990). No conocemos ningún trabajo en pacientes con enfermedad meningocócica invasiva en que se hayan medido los niveles séricos de vitamina D. Estudios realizados en adultos críticos con hipocalcemia y sepsis (Chernow B, Zaloga GP y McFadden E, 1986; Zaloga GP y Chernow B, 1987 -a-) muestran en algunos casos depleción de vitamina D, aunque se trata de adultos con patología crítica diversa, larga estancia hospitalaria, nutrición deficiente, escasa insolación y diversas enfermedades subyacentes (hepatopatías, síndrome de malabsorción), todo lo cual explicaría la depleción de vitamina D.

V3.2.1) 25(OH) vitamina D:

A diferencia con el grupo control que no mostró en ningún caso depleción de vitamina D, el análisis en conjunto de ambos grupos patológicos mostró una elevada incidencia de depleción de vitamina D, afectando a más de dos tercios de los niños con meningococemia.

Al contrario que los estudios previos (Gauthier B, Trachtman H, DiCarmine y cols, 1990; Chernow B, Zaloga GP y McFadden E, 1986; Zaloga GP y Chernow B, 1987 -a-), nuestra serie está compuesta de pacientes previamente sanos, sin malnutrición ni patología previa, que debutan agudamente con una enfermedad grave. Debido a su larga vida media, el 25(OH) vitamina D medido en nuestros pacientes, corresponde a síntesis hepática previa a la enfermedad, por lo que el déficit encontrado no puede achacarse a la meningococemia en el supuesto de que la hipoperfusión esplácica debida al shock endotóxico, hubiera afectado a la

biotransformación hepática de la vitamina D. La presencia de depleción de vitamina D en niños afectados de meningitis meningocócica excluye también esta hipótesis.

A pesar de ser una entidad bien conocida y supuestamente erradicada, la hipovitaminosis D vuelve a resurgir como entidad patológica en las sociedades desarrolladas (Lawson M y Tomás M, 1999; Welch TR, Bergstrom WH y Tsang RC, 2000). Desde finales de los 80 se describen nuevamente casos de depleción (Hayward I, Stein MT, y Gibson MI, 1987; Kruger DM, Lyne ED, Kleerekoper M, 1987; Feldman KW, Marcuse EK, Springer DA, 1990; Gonzalez Vicent A, Valdivielso Serna A y Casado Flores, 1998), atribuidos a la ausencia de suplementos de vitamina D durante la lactancia materna (Pugliese MT, Blumberg DL, Hludzinski F y cols, 1988; Gessner BD, deSchweinitz E, Petersen HM y cols, 1997), a su excesiva prolongación (Mughal, MZ, Salama H, Greenaway T y cols, 1999) o una deficiente exposición a la luz solar (Kreiter SR, Schwartz RP, Kirkman HN y cols, 2000). La aparición inesperada de depleción de vitamina D no es exclusiva de los niños lactantes o preescolares sino que puede darse en cualquiera de las edades pediátricas incluso en pre y adolescentes tal como muestra nuestro estudio y otras publicaciones (Duplechin RY, Nadkarni M y Schwartz RP, 1999; Duhamel JF, Zeghoud F, Sempé M y cols, 2000; Mallet E, Chertreff C y Basuyau JP, 2000; Narchi H, El Jamil M y Kulayat N, 2001; Bonet Alcaina, M, Lopez Segura N, Besora Anglerill S y cols, 2002; Lopez Segura N, Bonet Alcaina M, García Algar O, 2002).

La síntesis endógena mediante la radiación ultravioleta, es la fuente mas importante de vitamina D en la especie humana, y puede en condiciones óptimas cubrir los requerimientos mínimos aunque la influencia de factores geográficos, climáticos y estacionales puede ser crítica.

Un estudio realizado en 38 adolescentes de la ciudad de París (49 ° de latitud norte) mostró al final del verano niveles normales de 25OH, mientras que los niveles obtenidos al final de invierno, fueron sugestivos de deficiencia de vitamina D (Guillemant J, Cabrol S, Allemandou A y cols, 1995). Un trabajo realizado entre los meses de noviembre y abril en 1569 adultos de mediana edad y de diferentes ciudades francesas localizadas entre los 43° y 51 ° de latitud norte, mostró insuficiencia de vitamina D en el 14% y solo en el 7 % cuando se contabilizó la población del área mediterránea (Chapuy MC, Preziosi P, Maamer M y cols, 1997).

Un estudio realizado entre diciembre y marzo en 824 ancianos de 11 países europeos, mostró una incidencia de insuficiencia de vitamina D entre el 70 y el 90 % de la población del área mediterránea (Grecia e Italia) y solo entre el 18 y el 28 % en el caso de los países escandinavos incluyendo Bélgica y Portugal (Van der Wielen RPJ, Löwick MRH, Van der Berg H y cols, 1995). La adición obligatoria de suplementos de vitamina D a los alimentos lácteos en Noruega,

Dinamarca, Bélgica y Portugal, puede explicar la menor incidencia de déficit de vitamina D en los meses invernales en estos países en comparación con los del área mediterránea (exceptuando Portugal) a pesar de su mayor insolación (Gannage-Yared MH, Tohme A y Halaby G, 2001). La legislación Española no incluye la obligatoriedad de suplementar con vitamina D los productos lácteos y sus derivados, siendo la fotólisis del 7-dehidrocolesterol cutáneo la principal fuente de vitamina D₃. A pesar de ser nuestro país uno de los mas soleados de Europa, en la población asturiana de más de 54 años se ha descrito una incidencia de depleción de vitamina D del 32 % (Gomez Pascual A, 2001). De todos estos estudios se deduce que la insolación aún siendo una fuente importante de aporte de vitamina D, es insuficiente.

En nuestra serie, la ausencia de administración de vitamina D en los menores de dos años (población que habitualmente los recibe), no estuvo relacionada con los bajos niveles de 25(OH) encontrados. En el grupo patológico II, la menor irradiación solar en relación con la época del año en que los niños ingresaron (meses de noviembre a junio ambos inclusive), si que se asoció con niveles de 25(OH) significativamente mas bajos, y mayor incidencia de hipovitaminosis D en los niños con meningococemia. Al considerar en conjunto los grupos patológicos I y II, la incidencia de hipovitaminosis D también fue mayor en los niños ingresados entre los meses de noviembre y junio. La ausencia de diferencias significativas en el grupo con meningitis puede deberse a la escasa proporción de niños ingresados en la época de mínima irradiación solar.

Ya que la principal fuente de vitamina D en la especie humana es la síntesis endógena, la disminución de la insolación en los meses invernales y hacia el final primavera, sería el factor determinante del estado de depleción de vitamina D detectado en nuestro estudio. La tendencia a reducir la exposición a la luz solar (costumbre actualmente *propiciada* no sin razón por los profesionales de la dermatología) (American Academy of Pediatrics, 1999) puede ser un factor coadyuvante. Sin duda la no obligatoriedad en nuestro país de suplementar con vitamina D los alimentos básicos es la responsable del afloramiento de esta depleción en los meses de menor irradiación solar.

El empleo de cremas fotoprotectoras, invocado como un posible freno a la síntesis cutánea (Holick MF, 1994), no ha demostrado producir hipovitaminosis D en un estudio realizado en pacientes con xeroderma pigmentoso (Solitto RB, Kraemer KH y DiGiovanna JJ, 1997).

El menor nivel de 25(OH) en los niños con hipocalcemia de ambos grupos patológicos respecto al control, indica que existe una relación entre la disminución del Ca^{2+} y la depleción de vitamina D. La coexistencia de niveles normales de 25(OH) vitamina D junto con niveles disminuidos en

niños *normocalcémicos* del grupo patológico I, es producto del efecto modulador de la paratohormona sobre la calcemia, y explica las diferencias con el grupo control. La ausencia de diferencias en el nivel de 25(OH) vitamina D entre los niños normo e hipocalcémicos de ambos grupos patológicos se explica por la acción de la paratohormona que disminuye la incidencia de hipocalcemia en determinados niños con niveles bajos de 25(OH) vitamina D.

El análisis de la interacción del eje PTH-Vitamina D, mostró que en los niños con hiperparatiroidismo y depleción de vitamina D afectados de meningococemia, el Cal fue más bajo y la incidencia de hipocalcemia mayor, precisando más tiempo para conseguir la restauración de la calcemia que los no deplecionados. Estos hallazgos sugieren que la aparición de hipocalcemia puede ser yugulada mediante la acción de la PTH a condición de que exista un buen status nutricional de vitamina D.

La presencia de hiperparatiroidismo sin depleción de vitamina D apoya la idea de que en la sepsis y el shock meningocócico la mayor demanda cálcica es la inductora de la aparición de hipocalcemia, cuya manifestación o no, dependerá ulteriormente de la respuesta paratiroidea y de las reservas de vitamina D.

La asociación de depleción de vitamina D y mayor gravedad en los pacientes con meningococemia (mayor necesidad de inotrópicos, mayor tiempo de estancia en cuidados intensivos), pudiera estar en relación con efectos reguladores no relacionados con el metabolismo Ca^{2+} - P, propios del metabolito activo (calcitriol) más que del sustrato, y serán discutidos más adelante.

V.3.2.2) Calcitriol:

Es lógico pensar que en el déficit de vitamina D el nivel de calcitriol ha de estar bajo o indetectable (Stanbury SW, Taylor CM, Lumb GA y cols, 1981), sin embargo la depleción de vitamina D es perfectamente compatible con concentraciones normales e incluso moderadamente elevadas de calcitriol (Chesney RW, Zimmermann J, Hamstra A y cols, 1981; Garabedian M, Vainsel M, Mallet E y cols, 1983). En el déficit de vitamina D, la hipocalcemia, la hipofosforemia y el hiperparatiroidismo estimulan la producción de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, manteniendo niveles normales o cerca de la normalidad mientras la cantidad de sustrato lo permita, por lo que el calcitriol no es un buen marcador del déficit de vitamina D.

En el grupo II algo más de un tercio de los niños con meningococemia presentaron niveles compatibles con síntesis disminuida, siendo normales en el resto. El estudio de los niños con meningococemia en los que se pudo medir simultáneamente calcitriol y 25(OH) D, reveló que este fue significativamente más bajo en los deplecionados de vitamina D, mostrando la mitad de ellos niveles de calcitriol en el rango de síntesis disminuida y normales en el resto.

Los niños con hipocalcemia mostraron un nivel sérico de calcitriol inferior al del grupo control, indicando una relación entre el descenso del Ca^{2+} y la disminución de la producción de calcitriol. La coexistencia de niveles normales de calcitriol junto con niveles disminuidos en niños *normocalcémicos* del grupo patológico II, es producto del efecto modulador de la PTH sobre la calcemia y explica las diferencias con el grupo control. La ausencia de diferencias en el nivel de calcitriol entre los niños normo e hipocalcémicos del grupo patológico se explica por la acción de la parathormona que disminuye la incidencia de hipocalcemia en determinados niños con niveles bajos de calcitriol.

En nuestros pacientes existe una relación entre la disminución de la calcemia y la disminución de la síntesis de calcitriol, sin embargo algunos niños con niveles normales de calcitriol desarrollaron hipocalcemia, e incluso algunos pacientes con depleción de vitamina D mostraron niveles normales de calcitriol. Además cuando se compararon los pacientes con síntesis de calcitriol conservada o disminuida, con sus respectivos niveles de calcio o con la incidencia de hipocalcemia, no se encontró relación con una menor producción de calcitriol.

La aparición de niveles normales o incluso elevados de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ en condiciones de máxima estimulación de la síntesis renal (hiperparatiroidismo, hipocalcemia e hipofosforemia) debe ser considerada como inapropiadamente baja (Chesney RW, Zimmermann J, Hamstra A y cols, 1981; Markestad T, Halvorsen S, Seeger Halvorsen K y cols, 1984; Felner EI, Marks JF y Germark JA, 2001) y limitada por el déficit de sustrato (25(OH) vitamina D) (Kruse K, 1995), como lo prueba el hecho de que en pacientes con depleción de vitamina D, a los pocos días de la corrección del déficit, el calcitriol se eleva a valores supranormales y permanece elevado durante semanas o meses (Stanbury SW, Taylor CM, Lumb GA y cols, 1981).

Así en nuestro estudio existían pacientes hipocalcémicos con niveles de calcitriol dentro de la "normalidad", y que sin estar en el rango de síntesis disminuida, eran inapropiadamente bajos para la situación de hipocalcemia. Al seleccionar los niños con calcitriol normal y compararlos según su status nutricional de vitamina D, se encontró (aunque no significativamente), que el Ca^{2+} fue más bajo y la incidencia de hipocalcemia mayor en los pacientes con depleción de

vitamina D. Estos hallazgos sugieren que en nuestros pacientes se intentó forzar al máximo la síntesis de calcitriol pero no fue posible debido a la baja concentración de 25(OH) vitamina D existente, deduciéndose que los niveles normales o ligeramente elevados de calcitriol, fueron inapropiadamente bajos y limitados en su producción por el déficit del sustrato.

En los pacientes con shock, la asociación estadísticamente significativa con niveles más bajos de calcitriol, no puede atribuirse al trastorno hemodinámico subyacente ya que la hipoperfusión renal no fue suficientemente intensa, y no tiene otra explicación que ser subsidiaria al trastorno fundamental, es decir al déficit de 25(OH) vitamina D. Por otro lado no se demostró mayor incidencia de síntesis disminuida en los niños con shock.

Algunos de nuestros pacientes desarrollaron insuficiencia renal como consecuencia del shock. Cuando el CICr es inferior a $30 \text{ ml/min/1.73M}^2$, la actividad de $1-\alpha$ -hidroxilasa disminuye, afectando a la producción renal de calcitriol. No obstante no se pudo demostrar un déficit de producción en los pacientes con necrosis tubular y en el único paciente en el que el CICr era menor de $30 \text{ ml/min/1.73M}^2$, el calcitriol fue normal. Por tanto en nuestra serie puede excluirse una baja producción de calcitriol secundaria a afectación renal.

Aproximadamente la mitad de los niños con meningococemia y déficit de vitamina D mostraron niveles de calcitriol compatibles con síntesis disminuida, siendo en el resto normales pero inapropiadamente bajos para la situación de hipocalcemia y dependientes de un déficit subyacente de 25(OH) vitamina D. El escaso calcitriol disponible condicionó una modulación a la baja en los receptores periféricos de los órganos diana, y como consecuencia una situación de resistencia periférica a la hormona. Puesto que el estudio de la reabsorción tubular de Ca^{2+} y la excreción de fosfato demostraron que una respuesta adecuada a la PTH, cabe pensar que la resistencia periférica a la PTH se ubica a nivel óseo. El déficit de calcitriol disminuye la respuesta a la PTH, condicionando un efecto subóptimo de la hormona sobre los osteocitos profundos (movilización de Ca^{2+} desde el hueso perilacunar) y de superficie (regulación del flujo de Ca^{2+} hacia el plasma), favoreciendo la aparición y la persistencia de hipocalcemia.

En el déficit de vitamina D existe mayor incidencia de infecciones ya que el calcitriol estimula la respuesta inmune inespecífica del sistema monocito/macrófago potenciando la presentación antigénica (Manolagas SC, 1985), la respuesta antiinflamatoria inespecífica (Llorente F, Fontan G, Jara P y cols, 1976), y la fagocitosis neutrófila (Ströder J, y Kasak P, 1970). En humanos, el calcitriol restaura las alteraciones funcionales macrófágicas y linfocitarias en los pacientes raquíticos (Kitajima I, Maruyama I, Matsubara H y cols, 1989), y la proliferación linfocitaria y la

síntesis de IL-2 en pacientes anéfricos hemodializados (Tabata T, Shoji T, Kikunami K y cols, 1988), mejorando la actividad citotóxica de los linfocitos *natural killer* (Quesada JM, Solana R, Serrano I y cols, 1989; Quesada JM, Solana R, Martín A y cols, 1989; Quesada JM, Serrano I, Borrego I y cols, 1995).

El Ca^{2+} puede tener un papel esencial en el efecto citotóxico de los *natural killer* ya que la liberación de granulaciones líticas, parece ser un fenómeno calcio dependiente, y el aumento del Ca^{2+} sérico debido al calcitriol puede tener algún papel en esta función (Dennert G, 1985). Mediante inhibición de la proliferación celular y supresión de la función efectora de los linfocitos activados, el calcitriol frenaría una respuesta inmune excesiva y la proliferación inadecuada de los linfocitos (Manolagas SC, 1985). En ratones, la administración de 20 ng/kg de calcitriol mejora la supervivencia en el shock endotóxico experimental a través de la regulación de la formación de TXA_2 y radicales libres (Horiuchi H, Nagata Y y Komoriya K, 1991).

Estos datos pueden sugerir que el déficit de vitamina D de nuestros pacientes ha podido predisponer al padecimiento de enfermedad meningocócica invasiva. En el grupo patológico II, el nivel sérico de calcitriol de los pacientes con meningococemia, fue casi significativamente menor que en los pacientes con meningitis meningocócica. Es difícil demostrar en nuestros pacientes si la interacción calcitriol - hipocalcemia pudo tener algún papel modulador en la agresividad de la infección meningocócica. Los pacientes con calcitriol disminuido no mostraron mayor gravedad que los pacientes que tenían calcitriol normal. Se desconoce si en situaciones similares es necesario elevar la producción de calcitriol, en cuyo caso un nivel normal, sería insuficiente. En cuanto al nivel sérico de Cal la disminución fue muy moderada, y en nuestro estudio no se ha podido demostrar una repercusión sobre la gravedad o mortalidad del cuadro. Se requiere un estudio inmunológico en profundidad para determinar si existe alguna relación entre la depleción de vitamina D, la aparición de enfermedad meningocócica invasiva, y que esta se presente en sus formas más graves.

V.4) FÓSFORO

En las infecciones graves por gérmenes gram negativos se ha descrito aparición de hipofosforemia entre el 33 (Elisaf M, Theodorou J, Pappas H y cols, 1993) y el 80 % (Barak V, Schwartz A, Kalichman Y y cols, 1998), en general de moderada intensidad (Wagner MA, Batts DH, Colville JM y cols, 1981). Sin embargo no es un hallazgo constante ya que en pacientes sépticos en los que se investigaba fundamentalmente la hipocalcemia, el nivel sérico de fósforo

fue normal (Aderka D, Schwartz D, Dan M y cols, 1987; Zaloga GP y Chernow B, 1987-a-).

En niños con infección meningocócica se ha detectado disminución del fósforo sérico. Los autores no midieron la hormona paratiroidea, atribuyendo la hipofosforemia a la ausencia de aporte de fósforo durante el tratamiento del shock, al gran consumo intracelular de fósforo por la peculiar situación metabólica de la endotoxemia y al elevado aporte de carbohidratos y expansores durante el tratamiento del shock (atrapamiento intracelular de fósforo y aumento de la excreción renal de fosfatos) (Labay Matías MV, Biublioni Sancho J, Reynes Muntaner J y cols, 1983). Por el contrario Mallet E y colaboradores refieren 10 niños con meningococemia fulminante e hipocalcemia, en los que el nivel de fósforo sérico fue normal (Mallet E, Lanse X, Devaux AM y cols, 1983). En cualquier caso la incidencia de hipofosforemia en pacientes sepsis y su patogénesis no está aún claramente definida.

En nuestro estudio el análisis de ambos grupos patológicos mostró la ausencia de diferencias significativas en los valores de Pi respecto a la edad, indicando la presencia de valores patológicos (hipo e hiperfosforemia) que artefactan la normal disminución del Pi sérico conforme aumenta la edad de los pacientes.

El hallazgo más relevante fue el de hipofosforemia de intensidad moderada (nunca inferior a 2.5 mg %) en más de 2/3 de los niños, tanto en los casos de meningococemia, como en los de meningitis meningocócica. La incidencia no fue significativamente mayor en ninguno de los dos grupos, aunque la presencia de insuficiencia renal en seis de los pacientes con meningococemia hubiera supuesto probablemente una mayor frecuencia de hipofosforemia, a expensas de una menor incidencia de hiperfosforemia. También hay que tener en cuenta que dos de los cuatro pacientes con normofosforemia tenían insuficiencia renal, con lo que hubieran sido probablemente pacientes hipofosforémicos.

En cuanto a fisiopatología del descenso del fósforo cabe la siguiente interpretación. Aunque en nuestro estudio no se ha podido demostrar estadísticamente relación entre hiperparatiroidismo e hipofosforemia, existen indicios de lo contrario. En primer lugar, en los pacientes con meningococemia la relación encontrada entre hipofosforemia y mayor nivel de Cal sérico, y la casi significativamente menor incidencia de hipocalcemia, pudo depender de la respuesta paratiroidea. Además en el grupo II el nivel sérico de PTHmi fue más elevado en los pacientes con hipocalcemia. En segundo lugar los pacientes con depleción de vitamina D mostraron una

incidencia de hipofosforemia casi significativamente mayor que los que tenían niveles normales, y los niveles de 25(OH) vitamina D fueron aunque no significativamente más bajos en los pacientes hipofosforémicos, lo que también apoya un efecto paratiroideo compensador de la hipocalcemia subyacente. Asumiendo que la aparición de insuficiencia renal pudo convertir en normo o hiperfosforémicos, pacientes destinados a presentar hipofosforemia, puede especularse que analizando un mayor número de niños, se hubiera podido demostrar al menos estadísticamente que la hipofosforemia fue consecuencia de hiperparatiroidismo.

Factores tales como la ausencia de aporte de fósforo durante el tratamiento del shock, el gran consumo intracelular de fosfatos en las situaciones de endotoxemia y el elevado aporte de carbohidratos y expansores con el consiguiente atrapamiento intracelular de fósforo y aumento de la excreción renal de fosfatos (Labay Matías MV, Biubloni Sancho J, Reynes Muntaner J y cols, 1983) pueden tener algún papel en la génesis de la hipofosforemia en los niños con meningococemia.

En cuanto a la hipofosforemia encontrada en los niños con meningitis meningocócica ignoramos el mecanismo de producción. La depleción de vitamina D no implica necesariamente la aparición de hiperparatiroidismo (Thomas MK, Lloyd-Jones DM, Thadhani RI y cols, 1998), como ocurrió en nuestros pacientes con meningitis meningocócica. La ausencia de asociación entre depleción de vitamina D e hipofosforemia, y principalmente la no existencia de hiperparatiroidismo en este grupo de niños cierran todo tipo de especulación en torno a esta vía fisiopatológica.

La aparición de hiperfosforemia en un quinto de los niños, fue sin duda secundaria a la insuficiencia renal que presentaron algunos de los que tenían shock endotóxico. El descenso más acusado del Ca^{2+} en estos pacientes se debió en primer lugar a la depleción de vitamina D.

La influencia directa de la hiperfosforemia a través de su efecto inhibitorio sobre la resorción ósea (Kaye M, 1995), o bien mediante la disminución de la actividad de la $1-\alpha$ hidroxilasa, afectando a la síntesis renal de calcitriol (Chemow B, Rayney TG, Georges LP y cols, 1981), fue sin duda escasa. Se descarta el efecto quelante sobre el Ca^{2+} (Le Grimelec, Roinel N y Morel F, 1974), ya que ningún paciente presentó niveles de Pi superiores a 10 mg/dl).

La asociación de hiperfosforemia con parámetros y variables que implican mayor gravedad, esta en relación con la aparición de insuficiencia renal, hecho que ocurrió en los pacientes más

graves, y no con la hiperfosforemia en si. No se pudo demostrar relación entre hipofosforemia y shock séptico.

V.5) MAGNESIO

Las alteraciones del magnesio se consideran como prevalentes en el paciente crítico y en especial la hipomagnesiemia (Whang R, 1987). La incidencia de hipomagnesiemia en pacientes críticos adultos se estima en un 65 % (Ryzen E, Wagers PW, Singer FR y cols 1985), siendo similar en pacientes críticos pediátricos (Chernow B, Roa J, Eguiguren L y cols, 1989; Khilhani P, Muñoz R, Salem M y cols 1990; Ilves P, Kiisk T, Soopold T y cols, 2000).

En la sepsis por gram negativos se ha descrito hipomagnesiemia (Taylor B, Sibbald WJ, Edmonds MW y cols, 1978). La patogénesis se desconoce, atribuyéndose a la redistribución del Mg^{2+} circulante hacia el espacio intracelular (Salem M, Muñoz R y Chernow B, 1991).

El estudio del magnesio sérico en nuestra serie tuvo como objetivo investigar si existió hipo o hipermagnesiemia suficientemente intensa para influir en la patogénesis de la hipocalcemia mediante un mecanismo de inhibición de la secreción o de la acción periférica de la PTH. Nuestros hallazgos descartan esta posibilidad. Tanto la hipo como la hipermagnesiemia fueron leves, de escasa incidencia y sin ninguna relación con las variables que influyen en el nivel sérico de Mg^{2+} (sepsis, insuficiencia renal o hiperparatiroidismo).

V.6) EJE PTH – VITAMINA D Y METABOLISMO Ca^{2+} - P EN LA MENINGOCOEMIA

Nuestros pacientes presentan una patología homogénea, al contrario que otros trabajos referentes a pacientes críticos, pero con patología de etiología diversa.

En nuestra serie, el curso sobreagudo de la enfermedad, con aparición de hipocalcemia desde el ingreso en niños previamente sanos, permite estudiar el metabolismo Ca^{2+} - P sin que las interferencias de la terapéutica utilizada o ulteriores complicaciones en la evolución, puedan alterar la calcemia, la fosforemia o la respuesta del eje PTH-Vitamina D.

Quedan así excluidos factores que afectan a la distribución del calcio sérico disminuyéndolo, tales como hipoproteinemia, aumento de la fijación proteica, alcalosis y quelantes. Se descarta también el papel de fármacos o tratamientos (infusión de lactato, fenitoína, cimetidina) y

alteraciones en los iones divalentes (hipo o hipermagnesiemia) que interfieran el rendimiento funcional del eje PTH-Vitamina D.

Del mismo modo, la aparición de hipofosforemia desde el ingreso, permite excluir causas añadidas de hipofosforemia, tales como anabolismo extremo, alcalosis respiratoria o metabólica agudas, pérdidas gastrointestinales, nutrición parenteral prolongada, sobrecarga iv de carbohidratos, expansiones volémicas repetidas o medicamentos (beta adrenérgicos, esteroides y diuréticos) que pueden inducir la aparición de hipofosforemia en el paciente crítico.

V.6.1) Fisiopatología de la hipocalcemia:

El estudio de nuestros pacientes demostró un Cal significativamente inferior y mayor incidencia de hipocalcemia en los pacientes con meningococemia. En los pacientes con meningitis meningocócica no hubo diferencias significativas en cuanto al nivel de Cal ni tampoco hipocalcemia. La medición de los niveles de 25(OH) desveló en determinados niños con meningococemia o meningitis meningocócica, una depleción de vitamina D cuya explicación mas verosímil sería una disminución de la síntesis endógena durante los meses de baja irradiación solar, no compensada por la adición de vitamina D a los alimentos básicos.

En los pacientes con meningococemia la aparición de hipocalcemia se asoció a depleción de vitamina D, mientras que en los niños con meningitis meningocócica no hubo ningún caso de hipocalcemia, ni siquiera en los que presentaban depleción de vitamina D.

Estos hallazgos inducen a pensar que en la sepsis y el shock meningocócico existe mayor demanda cálcica que en situaciones normales implicando un descenso de la calcemia a compensar mediante los mecanismos homeostáticos de las hormonas calciotrópicas. En la endotoxemia es posible que un mediador produzca alteraciones en el metabolismo intracelular del Ca^{2+} (Vadstrup S y Pedersen TF, 1993), induciendo el descenso de la calcemia.

En animales, la endotoxina de E. Coli produce hipocalcemia (Trunkey D, Carpenter MA y Holcroft J, 1978; Malcom D, Zaloga GP, Chernow B y cols, 1989), e interfiere la movilización del Ca^{2+} óseo (Zaloga GP, Malcom D y Holaday J, 1987).

La interleukina-1 generada por los macrófagos, se comporta como un ionóforo de Ca^{2+} , y provocaría hipocalcemia al aumentar el nivel intracelular de Ca^{2+} (Dinarello CA, 1984). La

administración de interleukina-1 a ratones, produce una disminución transitoria de la calcemia (Boyce BF, Yates AJ y Mundy GR, 1989).

Otros estudios realizados en pacientes sépticos y modelos experimentales, apuntan hacia un secuestro intracelular de Ca^{2+} (hepatocito, músculo liso vascular y leucocitos) como posible inductor de hipocalcemia en la sepsis (Zaloga, GP, Washburn D, Blach KW y cols, 1993; Song SK, Karl IE, Ackerman JJH y cols, 1993; Hotchkiss RS y Karl IE, 1996; Carlstedt F, Eriksson M, Kiiski R y cols, 2000). En un grupo de pacientes adultos sépticos con hipocalcemia, el hallazgo de hiperparatiroidismo, elevación de los marcadores de resorción ósea y baja concentración de calcio urinario sugiere un secuestro intracelular de calcio como posible inductor de hipocalcemia (Lind L, Carlstedt F, Rastadt J y cols, 2000; Zaloga GP, 2000).

Independientemente de la causa de la disminución de la calcemia, es necesario la integridad funcional del eje PTH-Vitamina D para restaurarla o mantenerla. En nuestro estudio, aunque la respuesta paratiroidea fue fisiopatológicamente correcta, sólo un tercio de los niños con hiperparatiroidismo, mantuvieron la calcemia en niveles normales desde el ingreso, indicando una falta de respuesta periférica de los órganos diana (riñón y hueso) a la PTH. El transporte renal de Ca^{2+} y Pi fue adecuado a la situación de hiperparatiroidismo, deduciéndose que la resistencia periférica pudiera situarse a nivel óseo.

La mejor interacción PTH – Vitamina D en los pacientes con niveles normales de 25(OH) (Calc sérico significativamente mayor y menor incidencia de hipocalcemia), indican que la alteración fisiopatológica reside en un déficit subyacente de vitamina D. La presencia de hiperparatiroidismo en pacientes no deplecionados de vitamina D apoya la hipótesis de que en la sepsis y el shock meningocócico, la mayor demanda cálcica es la inductora de la aparición de hipocalcemia, cuya manifestación o no, dependerá ulteriormente de la respuesta paratiroidea y de la reservas de vitamina D.

El análisis del calcitriol reveló niveles compatibles con síntesis disminuida e *"inapropiadamente bajos"* para una situación de máxima estimulación de la síntesis renal de calcitriol, dependiente del déficit de 25(OH) vitamina D, es decir de vitamina D. El insuficiente e inapropiado nivel de calcitriol condicionó una modulación a la baja en los receptores periféricos de los órganos diana probablemente a nivel óseo, disminuyendo la respuesta a la acción de la PTH, lo que favoreció la aparición y la persistencia de hipocalcemia.

La presencia de shock endotóxico y SDMO en muchos de los niños, con la consiguiente repercusión sobre el metabolismo celular, pudo generar resistencia periférica a la PTH y al escaso calcitriol disponible, participando así en la génesis de la hipocalcemia.

Un estudio de 10 niños con meningococemia fulminante e hipocalcemia, se encontraron niveles elevados de calcitonina y respuesta paratiroidea apropiada (Mallet E, Lanse X, Devaux AM y cols, 1983). No se estudiaron los niveles de gastrina ni de glucagón, aunque se descartó una elevación por disminución del aclaramiento renal.

Un estudio realizado en pacientes críticos con sepsis, encontró que los elevados niveles de calcitonina corresponden en su mayor parte a formas de elevado peso molecular, no inductoras de hipocalcemia (Lind L, Bucht E y Ljunghall S, 1995), posiblemente correspondientes a procalcitonina. Estos mismos autores en un estudio más reciente han diferenciado bien ambas moléculas, encontrando sólo discretas elevaciones de calcitonina sin relación con la hipocalcemia (Lind L, Carlstedt F, Rastadt J y cols, 2000).

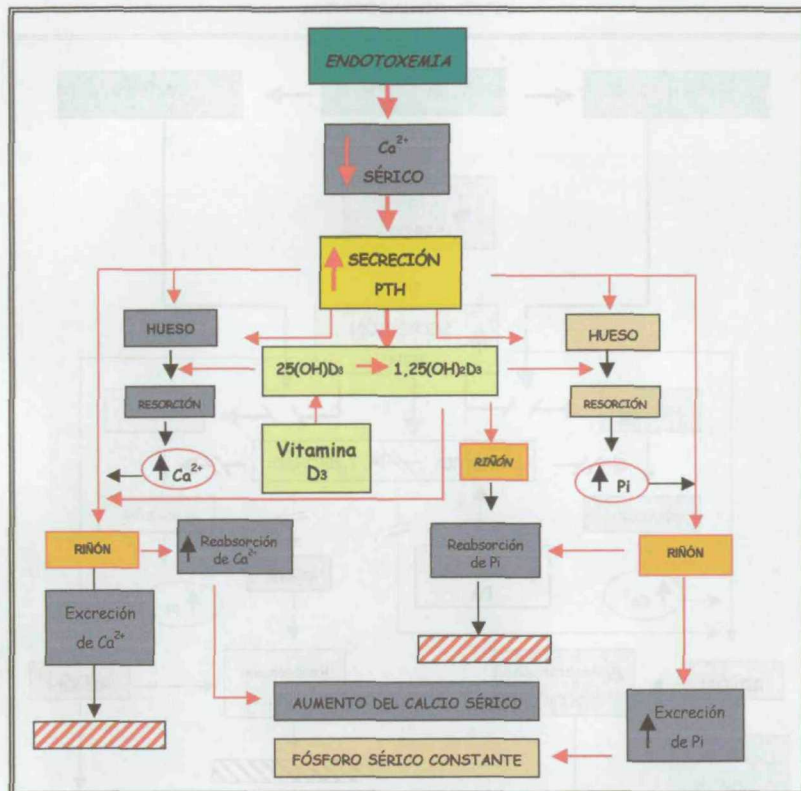
Trabajos previos en niños críticos con sepsis consideran la elevación de la procalcitonina un fenómeno en relación con la respuesta inmunológica a la infección bacteriana (Ugarte H, Silva E, Mergan D y cols, 1999; Hatherill M, Tibby SM, Sykes K y cols, 1999), no coincidente ni asociado con la aparición de hipocalcemia, y coexistente con niveles normales de calcitonina (Assicot M, Gendrel D, Carsin H y cols, 1993; Müller B, Becker K, Kränzlin M y cols, 2000).

En nuestro estudio no hubo posibilidad de medir la calcitonina ni la procalcitonina, no obstante nuestros hallazgos basados en el estudio del eje PTH-Vitamina D pueden explicar satisfactoriamente la patogénesis de la hipocalcemia en la sepsis meningocócica.

El posible papel de la hiperfosforemia en la génesis de la hipocalcemia en aquellos pacientes que la presentaron ya ha sido comentado y representa un mínimo o nulo papel fisiopatológico.

Muy abreviadamente podemos explicar la patogénesis de la hipocalcemia del siguiente modo: En la sepsis meningocócica en relación con el estado de endotoxemia, existe una tendencia a la disminución del Cal sérico. Este descenso puede ser compensado por hiperparatiroidismo en los pacientes que tienen niveles normales de vitamina D (Cuadro II).

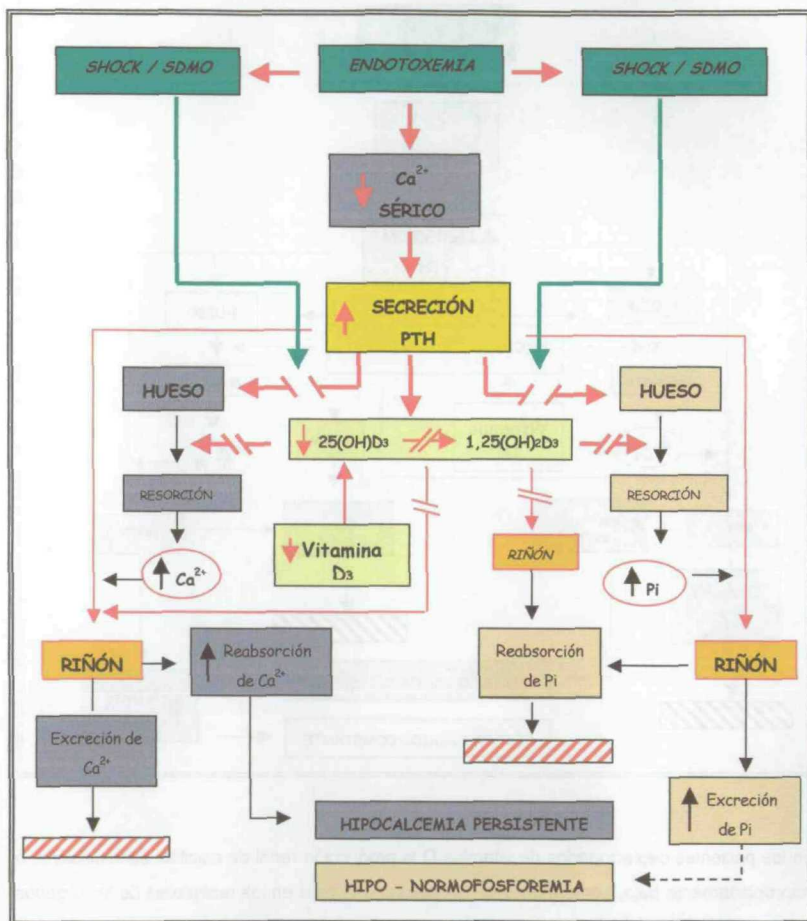
CUADRO II: REGULACIÓN DEL CALCIO SÉRICO EN LA SEPSIS MENINGOCÓICA



En los pacientes deplecionados de vitamina D la producción renal de calcitriol es insuficiente o inapropiadamente baja, generando una modulación a la baja en los receptores de los órganos diana periféricos, especialmente a nivel óseo, y como consecuencia una resistencia periférica a la PTH que determina el retardo o la imposibilidad de restaurar la calcemia.

Por otra parte las alteraciones metabólicas celulares a nivel de los órganos diana periféricos secundarias al shock endotóxico y al SDMO, pueden contribuir a la patogénesis de la hipocalcemia creando una resistencia periférica tanto a la acción de la PTH como a la del calcitriol (Cuadro III).

CUADRO III: FISIOPATOLOGÍA DE LA HIPOCALCEMIA Y LA HIPOFOSFOREMIA EN LA SEPSIS MENINGOCÓCICA



V.6.2) Fisiopatología de la hipofosforemia:

Aunque no hemos encontrado evidencia estadística directa, existen indicios de que el descenso del fósforo en el caso de los pacientes con meningococemia, puede ser debido a

hiperparatiroidismo (Cuadro III). Esta afirmación se apoya en la relación existente entre hiperparatiroidismo e hipocalcemia, situación que fisiopatológicamente conduce a la aparición de hipofosforemia, y en el hallazgo de niveles de PTHmi más elevados en los pacientes con hipofosforemia. La relación entre déficit de vitamina D e hipofosforemia (casi significativamente mayor en los deplecionados), también apoya un efecto paratiroideo compensador de la hipocalcemia subyacente relacionado con hipofosforemia. Estas razones y el hecho de que la aparición de insuficiencia renal pudo convertir en normo o hiperfosforémicos, pacientes destinados a presentar hipofosforemia, inducen a pensar que analizando un mayor número de pacientes, tal vez se hubiera podido demostrar estadísticamente, que la hipofosforemia fue consecuencia de una situación de hiperparatiroidismo. La ausencia de aporte de fósforo, el mayor consumo intracelular de fosfatos en la endotoxemia y el elevado aporte de carbohidratos y expansores (atrapamiento intracelular de fósforo y aumento de su excreción renal), pueden haber ayudado a la génesis de la hipofosforemia.

En el caso de los pacientes con meningitis meningocócica, la ausencia de hiperparatiroidismo, a pesar de un estado de depleción de vitamina D, veta el acceso a una explicación fisiopatológica basada en un aumento de las pérdidas renales de fósforo.

CONCLUSIONES

- CONCLUSIONES -

- 1) Un elevado número de niños con meningococemia presentan hipocalcemia leve, asintomática y transitoria, que no agrava la situación hemodinámica ni el pronóstico.
- 2) Un pequeño número de niños con meningococemia presentan hipocalcemia grave, que precisa tratamiento, y empeora la situación hemodinámica, pero sin afectar al pronóstico.
- 3) La respuesta paratiroidea es fisiopatológicamente adecuada, pero la imposibilidad de mantener la calcemia en todos los pacientes, indica una resistencia periférica a la hormona. El estudio de la excreción renal de calcio y la reabsorción tubular de fosfatos sugieren que esta resistencia está ubicada a nivel óseo.
- 4) Un elevado número de niños con enfermedad meningocócica invasiva en sus variantes sepsis meningocócica o meningitis meningocócica, presentan una disminución del nivel sérico de 25(OH) vitamina D compatible con un estado de depleción de vitamina D.
- 5) La mayor incidencia de depleción de vitamina D en los niños ingresados en los meses de mínima irradiación solar, indican que la causa de la depleción es una disminución de la síntesis endógena. El afloramiento de esta depleción en los meses de menor insolación, se debería a la ausencia de suplementos de vitamina D en los alimentos básicos.
- 6) Sólo los niños con meningococemia presentaron hiperparatiroidismo, lo que sugiere que en la sepsis y el shock meningocócico existe una mayor demanda cálcica inductora de hipocalcemia, cuya manifestación o no, dependerá de la respuesta paratiroidea y de las reservas de vitamina D.
- 7) Los niños afectos de sepsis meningocócica con hipocalcemia y depleción de vitamina D, presentan niveles de calcitriol inapropiadamente bajos, debido al déficit de sustrato (25 hidroxivitamina D). Esto condiciona una baja respuesta a la PTH en los receptores periféricos situados a nivel óseo, que afecta a los mecanismos restauradores de la calcemia. En los niños con shock endotóxico y/o síndrome de disfunción multiorgánica se añade una situación metabólica anómala que disminuye el rendimiento de los receptores óseos a la hipocalcemia.

8) El análisis del fósforo sérico muestra hipofosforemia leve, sin repercusión pronóstica tanto en los niños con sepsis meningocócica como en los afectos de meningitis meningocócica.

9) En los niños con meningococemia, la relación existente entre hipofosforemia e hipocalcemia, junto con la elevación del nivel sérico de PTH en los hipofosforémicos (teniendo en cuenta que la instauración de una insuficiencia renal pudo convertir en normo o hiperfosforémicos, niños destinados a presentar hipofosforemia), inducen a pensar en un nexo fisiopatológico entre hipofosforemia e hiperparatiroidismo.

10) Las alteraciones en el nivel sérico de magnesio (hipo e hipermagnesemia leves) son inespecíficas y sin relación con las posibles variables inductoras (sepsis, insuficiencia renal o hiperparatiroidismo) o con la génesis de la hipocalcemia.

RESUMEN

- RESUMEN -

Introducción: Los pacientes con patología crítica asociada a sepsis y/o shock endotóxico, presentan frecuentemente hipocalcemia. Las escasas investigaciones realizadas en niños y adultos asocian esta alteración, con mayor dependencia de fármacos inotrópicos, superior incidencia de complicaciones y mortalidad más elevada. Desde el punto de vista fisiopatológico, determinadas alteraciones hormonales y/o metabólicas (hipoparatiroidismo, resistencia periférica a la PTH, déficit de vitamina D, deficiente hidroxilación renal, resistencia adquirida al calcitriol, hipercalcitoninemia, quelación e hipomagnesemia), inducirían aislada o conjuntamente la aparición de hipocalcemia.

La hipofosforemia de moderada intensidad se ha descrito en pacientes con infecciones graves por gérmenes gram negativos, pero con menor frecuencia que la hipocalcemia y con escasa repercusión sobre la gravedad y el pronóstico. Se trata de un fenómeno menos investigado que el de la hipocalcemia, sin embargo su estudio junto con el del magnesio, es indispensable para determinar la patogénesis de la hipocalcemia.

En la sepsis meningocócica es frecuente la aparición de hipocalcemia. A pesar de que los diferentes aspectos de la meningococemia han sido abordados en gran número de trabajos científicos, los estudios referentes a esta alteración son escasos e incompletos. La hipofosforemia ha sido igualmente poco investigada, atribuyéndose a ausencia de aportes, consumo intracelular de fósforo, y exceso de carbohidratos y expansores que favorecen el secuestro y la excreción renal de fosfatos.

Objetivos: 1) Averiguar la incidencia y la intensidad de la hipocalcemia y la hipofosforemia en la sepsis y el shock endotóxico secundarios a meningococemia. 2) Establecer si la hipocalcemia o la hipofosforemia influyen, sobre la evolución clínica, la hemodinámica y el pronóstico de la enfermedad. 3) Investigar el mecanismo patogénico de la hipocalcemia y de la hipofosforemia.

Pacientes: Se seleccionaron un conjunto de 70 niños ingresados en Cuidados Intensivos por sospecha clínica de enfermedad meningocócica invasiva. En un estudio preliminar se analizó un primer grupo de 31 niños (13 niños y 18 niñas) de nueve meses a 10 años de edad (grupo patológico I), y posteriormente un segundo de 39 (22 niños y 17 niñas) de seis meses a 14 años de edad (grupo patológico II). Se seleccionaron dos grupos control de niños sanos, con edad y sexo similares al de los grupos patológicos.

Métodos: Se sospechó enfermedad meningocócica invasiva cuando el niño presentaba una temperatura axilar superior a 38,5 ° C o 39 °C rectal, con exantema petequeal (preferentemente por debajo de la línea mamilar), púrpura, equimosis o necrosis. Los niños fueron monitorizados y tratados según un protocolo estandarizado para sepsis y meningitis meningocócica.

Al ingreso y antes de iniciar el tratamiento se realizaron las siguientes determinaciones: **Sangre:** Grupos Patológico I y Control I: Calcio iónico, fósforo, magnesio, PTH molécula media y 25-hidroxivitamina D (Bülhman - HPLC). Grupos Patológico II y Control II: Calcio iónico, fósforo, magnesio, PTH molécula intacta, 25-hidroxivitamina D (RIA - INSTAR) y calcitriol (RIA - Nichol).

Orina: Al ingreso se recogió una muestra para $\text{Ca}^{2+}_{\text{U}}$ y Pi_{U} y en diuresis de 24 horas, extrayendo simultáneamente sangre para Ca^{2+} , Pi y Cr .

Para el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad meningocócica se realizaron los pertinentes estudios bacteriológicos, bioquímicos, hematológicos y de coagulación.

Se consideró el diagnóstico de *meningococemia* cuando se aisló *N. Meningitidis* en hemocultivo o en hemocultivo y líquido cefalorraquídeo. Si el hemocultivo fue negativo, se consideraron como meningococemia los pacientes con *N. Meningitidis* en líquido cefalorraquídeo (cultivo o Gram) que presentaban rash petequeal asociado a síndrome séptico según los criterios de la Conferencia de Consenso de Expertos USA (ACCP/SCCM 1992) y alteraciones inespecíficas de la coagulación o coagulopatía de consumo. En ausencia de confirmación bacteriológica se aceptó el diagnóstico de meningococemia, cuando el niño presentaba los siguientes criterios clínicos y de laboratorio: Rash petequeal con púrpura y equimosis, con o sin necrosis cutánea, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, con síndrome séptico asociado o no a shock séptico según los criterios de la Conferencia de Consenso de Expertos USA (ACCP/SCCM 1992) y coagulopatía de consumo.

Se consideró el diagnóstico de *meningitis meningocócica* en los niños con hemocultivo negativo, líquido cefalorraquídeo con *N. Meningitidis* (cultivo o Gram), y clínica de enfermedad meningocócica invasiva sin coagulopatía de consumo. En ausencia de confirmación bacteriológica se aceptó el diagnóstico de meningitis meningocócica cuando el niño presentaba un líquido cefalorraquídeo compatible con meningitis purulenta, rash petequeal, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica de origen infeccioso según los criterios de la Conferencia de Consenso de Expertos USA (ACCP/SCCM 1992) y coagulación normal o alteraciones inespecíficas.

Para el estudio estadístico se utilizó el programa Epi Info-6 versión 5, considerando 72 variables: 51 cualitativas y 21 cuantitativas, relativas a los datos anamnésticos, clínicos, de laboratorio, diagnósticos, terapéuticos, y pronósticos de cada niño.

Resultados:

Grupos control: La edad, el sexo y los niveles séricos de Ca^{2+} , Mg^{2+} y Pi no fueron significativamente diferentes en ambos grupos control. En cuanto a los niveles séricos de calcidiol, calcitriol o PTH no se pudo establecer comparación entre ambos grupos control porque en cada uno de ellos el método analítico fue diferente.

Para las definiciones bioquímicas consideramos dos desviaciones estándar encima o debajo de la media para fijar los límites de la normalidad. Se consideró hipocalcemia cuando el calcio iónico sérico fue igual o menor de 1.17 mmol/l, hipofosforemia cuando el fósforo fue menor de 4.3 mg % para niños entre 6 meses y 3 años, menor de 3.9 mg % entre los 3 y 7 años y menor 3.6 mg % en los mayores de 7 años. La hipomagnesemia se definió con valores séricos inferiores a 1.7 mg %. Se consideró el diagnóstico de hiperparatiroidismo cuando el nivel sérico de PTHmm fue superior a 326 pg/ml y de 39 pg/ml para la PTHmi. Para el hipoparatiroidismo se consideraron niveles de PTHmm, inferiores a 103 pg/ml, y a 9 pg/ml para la PTHmi. La definición de hipovitaminosis D moderada (insuficiencia), se basó en estudios que relacionan el nivel sérico de 25 OH vitamina D, con la elevación patológica aislada de la PTH, considerando cifras entre 8 y 15 ng/ml. La definición de hipovitaminosis D grave (deficiencia) se basó en estudios que relacionan el nivel sérico de 25 OH vitamina D con anomalías anatómicas, fisiológicas y bioquímicas propias de la depleción de vitamina D, considerando cifras iguales o menores de 8 ng/ml. Niveles de calcitriol inferiores a 18 pg/ml, se consideraron indicativos de disminución patológica de la síntesis renal.

Grupos patológicos: Dos niños del grupo I, y cuatro del II fueron excluidos por no cumplir los criterios de enfermedad meningocócica invasiva. El análisis de ambos grupos patológicos demostró que no eran significativamente diferentes en cuanto a modalidad diagnóstica (bacteriológica o clínico-analítica), incidencia de meningococemia o meningitis meningocócica y tipo de meningococo por lo que se consideró un solo grupo patológico de 64 pacientes, 52 con meningococemia (81 %) y 12 con meningitis meningocócica (19 %). El meningococo del grupo B (n = 29) fue el más frecuente (81 %), seguido por el del grupo C (n = 7) (19 %).

El análisis de las variables edad, sexo, época de ingreso, suplementos de vitamina D y medicación previa tampoco mostró diferencias significativas en ambos grupos patológicos. La administración previa de vitamina D estuvo asociada con menor edad ($p < 0.001$) de modo que por encima de los 18 meses de edad, ningún niño la recibió. La incidencia y la gravedad del shock, la administración de inotrópicos (tipo y dosis), la aparición y número de complicaciones, la incidencia y gravedad de la coagulopatía de consumo, los días de ingreso y la mortalidad, no fueron diferentes en los dos grupos patológicos.

No hubo diferencias significativas entre edad o sexo y los valores séricos de Ca^{2+} y Mg^{2+} . Las variables edad, sexo y el nivel sérico de Ca^{2+} , Mg^{2+} y Pi no fueron diferentes en uno y otro grupo. No hubo diferencias significativas entre edad o sexo y niveles séricos de 25(OH) vitamina D, calcitriol o PTH en cada uno de los grupos pero no se pudo establecer comparación entre ambos debido a que el método analítico fue diferente.

Comparación entre grupos control y patológicos: La ausencia de diferencias entre los grupos control I y II, y entre los grupos patológicos I y II, permite su agrupación, considerando un solo grupo control y un solo grupo patológico. Dado que la metodología utilizada para la determinación de las hormonas calciotrópicas, fue diferente en los grupos I y II, los hallazgos correspondientes a PTH, 25(OH) vitamina D y calcitriol se analizarán por separado en cada grupo.

Calcio sérico: En los niños con meningococemia, el calcio iónico fue comparativamente más bajo que en los controles (1.08 ± 0.16 vs 1.28 ± 0.05 mmol/l; $p < 0.001$), mientras que en los que tenían meningitis meningocócica fue similar (1.26 ± 0.07 vs 1.28 ± 0.05 mmol/l). La disminución del Ca^{2+} sérico alcanzó niveles de hipocalcemia en 36 de los 52 niños con meningococemia (69 %). En el 89 % la hipocalcemia fue leve (1.05 ± 0.1 mmol/l), y grave (0.69 ± 0.1 mmol/l) en el 11 %. Esta fue significativamente más frecuente en los niños de menor edad (1.25 ± 0.9 vs 4.25 ± 3.25 años; $p < 0.05$).

Un paciente con hipocalcemia presentó una convulsión tónico-clónica generalizada, posiblemente relacionada con meningoencefalitis meningocócica, y tres mostraron signos electrocardiográficos sugestivos de hipocalcemia. En los que se realizó ecocardiografía no se detectó disminución de la contractibilidad miocárdica relacionada con hipocalcemia.

Solo en los niños con hipocalcemia grave, el descenso del calcio iónico condicionó mayores necesidades de fármacos inotrópicos y más tiempo de tratamiento ($p < 0.05$). De 31 niños con hipocalcemia leve, 22 (67 %), normalizaron espontáneamente en las primeras 24 horas, y ocho (24 %) entre las 24 y 72 horas con tratamiento. De los cuatro niños con hipocalcemia grave, dos corrigieron, uno a las 24 horas y otro a las 48 horas. En los otros dos, no se normalizó la calcemia, aunque el tratamiento la elevó por encima de 0.8 mmol/l. Aunque en los niños con hipocalcemia la aparición de complicaciones, el tiempo de estancia en cuidados intensivos y la mortalidad fueron significativamente mayores, esta asociación desapareció cuando se analizaron selectivamente los pacientes con shock o síndrome de disfunción multiorgánica.

Hormona Paratiroidea: En los niños con meningococemia el nivel sérico fue comparativamente más alto que en los controles (PTHmm: 491 ± 144 vs 215 ± 55 pg/ml; $p < 0.001$; PTHmi: 116 ± 82 vs 24 ± 7.5 pg/ml; $p < 0.001$), siendo similar en los niños que tenían meningitis (PTHmm: 169 ± 30 vs 215 ± 55 pg/ml; PTHmi: 20 ± 11 vs 24 ± 7.5 pg/ml). La elevación de la paratohormona alcanzó niveles de hiperparatiroidismo en el 88 % el grupo patológico I y en el 96 % del grupo patológico II. Ningún niño presentó depresión de la función paratiroidea.

La incidencia de hiperparatiroidismo fue similar en ambos grupos, por lo que para disponer de una casuística mayor se fusionaron en un solo.

Aunque la respuesta paratiroidea fue fisiopatológicamente correcta, solo un 30 % de los niños con hiperparatiroidismo ($n = 12$) mostraron una calcemia normal al ingreso. En el resto, la normalización de la calcemia fue posterior (en su mayor parte entre las 12 - 24 horas de evolución), precisó suplementos de calcio o no se realizó.

Se observó que la PTH pudo mantener la calcemia desde el ingreso en una proporción significativa de los niños que no tenían shock ($p < 0.01$), sin embargo estos hallazgos no se mantuvieron al seleccionar los niños con síndrome de disfunción multiorgánica. Para aclarar este resultado se compararon entre si los niños con y sin shock séptico tardío, situación muy cercana al síndrome de disfunción multiorgánica. En los 30 niños que no presentaban shock séptico tardío, el hiperparatiroidismo mantuvo la calcemia normal desde el ingreso en 12 de ellos y en ninguno de los 10 niños con shock séptico tardío ($p < 0.05$).

La selección de los niños con hipocalcemia, mostró que los que tenían shock no precisaron tratamiento con aportes extras de calcio con más frecuencia que los que no lo tenían shock, pero si los que presentaban un síndrome de disfunción multiorgánica.

Los niños con shock e hipocalcemia no precisaron más horas para restaurar la calcemia que los que no tenían shock. A seleccionar los niños con shock, el tiempo necesario para normalizar el calcio sérico, fue superior en los que tenían shock séptico tardío (36 ± 17.8 vs 20.6 ± 4 horas; $p < 0.05$), y también en los que presentaron un síndrome de disfunción multiorgánica (45 ± 20 vs 22 ± 7 horas; $p = 0.01$).

La excreción urinaria de calcio y fósforo se estudió en 41 y 45 niños respectivamente, excluyendo tres con Cl/Cr menor de 30 ml/minuto/1.72 m². Veinticuatro niños (63 %) mostraron disminución de la excreción urinaria de calcio, todos ellos con meningococemia. El Cal fue más bajo (1.22 ± 0.09 vs 1.10 ± 0.13 mmol/l; $p < 0.01$) y la incidencia de hipocalcemia mayor ($p < 0.05$) en los pacientes con hipocalciuria. Los niños con hipocalciuria tuvieron una incidencia de hiperparatiroidismo significativamente mayor. Respecto al fósforo, veintinueve niños (69 %)

presentaron disminución de la reabsorción tubular de fosfatos, todos ellos con meningococemia. La reabsorción tubular de fosfatos fue más baja en los niños que tenían hiperparatiroidismo (54 ± 23 vs 88 ± 6 %; $p < 0.0001$). El Cal fue más bajo (1.14 ± 0.11 vs 1.21 ± 0.09 mmol/l; $p < 0.05$) y la incidencia de hipocalcemia casi significativamente mayor ($p = 0.07$) en los niños con hiperfosfatúria. La incidencia de hiperfosfatúria fue significativamente más elevada en los niños con hiperparatiroidismo.

Vitamina D: 25-hidroxivitamina D: En los niños con meningococemia, el nivel sérico fue comparativamente más bajo que en los controles (Grupo I: 25(OH)D-HPLC: 10.6 ± 6 vs 27.9 ± 7.9 ng/ml; $p < 0.001$; Grupo II: 25(OH)D-RIA: 15.1 ± 11.4 vs 32 ± 15 ng/ml; $p < 0.001$). En los niños con meningitis meningocócica del grupo patológico I, estas diferencias se mantuvieron (12.7 ± 7.6 vs 27.9 ± 7.9 ng/ml $p < 0.001$), pero no en el grupo patológico II (25 ± 18 vs 32 ± 15 ng/ml). La disminución de 25(OH) vitamina D alcanzó niveles compatibles con un estado de depleción de vitamina D. En el grupo patológico II, los niños ingresados en el período de mínima irradiación solar, mostraron niveles séricos de 25OH vitamina D significativamente mas bajos que los que ingresaron en el de máxima (14.60 ± 11 vs 25.5 ± 15 ng/ml; $p < 0.05$), al igual que los que tenían meningococemia (11.30 ± 6.4 vs 26.5 ± 15.8 ng/ml; $p < 0.05$). La incidencia de depleción de vitamina D también fue mayor en los ingresados en el periodo de mínima irradiación [$n = 19$ (83 %) vs $n = 3$ (37 %); $p < 0.05$], al igual que en los que tenían meningococemia [$n = 17$ (94 %) vs $n = 2$ (33 %); $p < 0.05$].

La incidencia y la intensidad de la depleción en uno u otro grupo no fueron significativamente diferentes, por lo que a fin de disponer de una mayor casuística se consideraron como un solo.

De los 57 pacientes analizados, 41 (72 %) presentaron niveles de depleción. La incidencia aumentó al 78 % (35 casos de 45) al considerar los niños con meningococemia, siendo de intensidad moderada (insuficiencia) en 14 y grave (deficiencia) en 21. En los niños con meningitis meningocócica la incidencia disminuyó al 50 % (seis de 12 casos), pero no significativamente. En tres casos fue de intensidad grave y en tres leve.

La incidencia de depleción de vitamina D fue significativamente mas alta en los ingresados en el período de mínima irradiación [$n = 36$ (78 %) vs $n = 5$ (45 %); $p < 0.05$], al igual que en los que tenían meningococemia [$n = 31$ (86 %) vs $n = 4$ (44 %); $p < 0.05$].

En los niños con meningococemia y depleción de vitamina D, mostraron un Cal más bajo (1.05 ± 0.16 vs 1.19 ± 0.07 mmol/l; $p < 0.05$) y mayor incidencia de hipocalcemia ($p < 0.05$) que los no deplecionados.

El rendimiento de la respuesta paratiroidea fue mejor en los no deplecionados, mostrando un Cal mas elevado (1.18 ± 0.08 vs 1.04 ± 0.16 mmol/l; $p < 0.05$) y menor incidencia de

hipocalcemia ($p < 0.05$). Los niños con hiperparatiroidismo y sin depleción, precisaron menos horas para restaurar la calcemia (9 ± 12 vs 24.5 ± 18 horas; $p < 0.05$).

Calcitriol: En los niños con meningococemia el nivel sérico, fue comparativamente más bajo que en los controles (22 ± 9.7 vs 46 ± 13 pg/ml; $p < 0.001$). De 23 niños, tres mostraron niveles compatibles con una disminución patológica de la síntesis renal. A pesar de que en los pacientes con meningitis meningocócica, el nivel de calcidiol fue comparativamente más bajo que en los controles, (31 ± 5.5 vs 46 ± 13 pg/ml; $p < 0.05$), ningún niño presentó cifras compatibles con una disminución patológica de la producción renal.

La medición simultánea de calcitriol y 25(OH) vitamina D en 23 niños con sepsis meningocócica mostró que este fue más bajo en los deplecionados (20 ± 9.6 vs 33 ± 7 pg/ml; $p < 0.05$), aunque la incidencia de síntesis disminuida no fue mayor. En los niños con depleción moderada o grave, el nivel sérico de calcitriol y la incidencia de síntesis disminuida no fueron diferentes respecto al status de nutricional de vitamina D.

No hubo diferencias significativas entre nivel de calcitriol o incidencia de síntesis disminuida, la época de ingreso (intensidad de la radiación solar) y administración previa de vitamina D.

El calcitriol de los niños con hipocalcemia fue significativamente más bajo que el de los controles (21 ± 10 vs 46 ± 13 pg/ml; $p < 0.001$).

Los niveles de calcitriol fueron similares en los niños con meningococemia, tuvieran o no hipocalcemia y la incidencia de hipocalcemia no fue significativamente mayor en los pacientes con síntesis disminuida.

Para una mejor valoración de los pacientes con niveles "normales" de calcitriol y su influencia en la génesis de la hipocalcemia, los niños con *calcitriol normal* se diferenciaron en dos grupos según tuvieran o no déficit de vitamina D. Aunque no significativamente los niños con meningococemia y déficit de vitamina D mostraron un calcio iónico sérico más bajo y mayor incidencia de hipocalcemia. Cuando se computaron solo los niños con déficit de vitamina D, el calcio iónico fue casi significativamente más bajo en los que tenían depleción grave respecto a los que tenían depleción moderada (0.79 ± 0.2 vs 1.10 ± 0.2 mmol/l; $p = 0.07$). La incidencia de hipocalcemia no fue mayor.

No hubo diferencias en los niveles de calcitriol entre los pacientes con hipocalcemia grave o leve, ni mayor incidencia de hipocalcemia grave en los pacientes con síntesis disminuida.

La presencia de insuficiencia renal o necrosis tubular no marcó diferencias significativas en los niveles de calcitriol ni en la frecuencia de aparición de síntesis disminuida.

Fósforo: Se determinó en 58 niños, siendo, más bajo en cada grupo de edad, tanto en los niños con meningococemia como en los que tenían meningitis meningocócica. No hubo diferencias en el fósforo sérico respecto a la edad debido a la presencia de valores patológicos. Cuarenta y dos niños (72 %) presentaron hipofosforemia, y siete (12 %) hiperfosforemia. El análisis selectivo de los niños sin hiperfosforemia verificó que el fósforo sérico fue significativamente más bajo que en los controles, en los niños con meningococemia y meningitis meningocócica ($p < 0.001$).

Hipofosforemia: La presentaron 31 niños con meningococemia y 11 con meningitis meningocócica. La incidencia de hipofosforemia no fue diferente en los pacientes con meningococemia o meningitis meningocócica.

No se encontró asociación entre hiperparatiroidismo e hipofosforemia. La PTHmm (grupo patológico I) no fue mayor en los pacientes con hipofosforemia. En el grupo patológico II el nivel de PTHi fue más elevado en los pacientes con hipofosforemia y meningococemia (93 ± 54 vs 55 ± 1 pg/ml; $p < 0.05$).

No se encontró asociación entre depleción de vitamina D e hipofosforemia, ni tampoco diferencias en los niveles de 25(OH) vitamina D y calcitriol de cada uno de los grupos patológicos con y sin hipofosforemia.

No se encontraron diferencias en el nivel sérico de fósforo, ni mayor incidencia de hipofosforemia en los pacientes con hiperfosfaturia.

No se pudo demostrar relación entre hipofosforemia y mayor incidencia de complicaciones, estancia o mortalidad.

Hiperfosforemia: La presentaron siete niños con meningococemia. Seis (86 %) tenían necrosis tubular. Existió asociación entre hiperfosforemia y necrosis tubular ($p < 0.001$).

Magnesio: Se determinó en 40 niños no encontrándose diferencias entre el grupo control y patológico. Cinco presentaron hipomagnesemia (1.42 ± 0.02 mg %) y dos hipermagnesemia (2.8 ± 0.14 mg %) leves. En el resto el Mg^{2+} fue normal (2.10 ± 0.27 mg %).

Discusión: Los niños con enfermedad meningocócica invasiva mostraron desde su ingreso, diferencias significativas con el grupo control respecto al calcio sérico, el calcidiol, la hormona paratiroidea y el fósforo sérico, sugiriendo una incidencia significativamente mayor de hipocalcemia, depleción de vitamina D, hiperparatiroidismo e hipofosforemia. El estudio por separado de los niños con meningococemia, indica que es en este grupo donde se producen la mayoría estas diferencias patológicas.

En nuestra serie, el curso sobreagudo de la enfermedad, con aparición hipocalcemia desde el

ingreso en niños previamente sanos, permite estudiar el metabolismo calcio - fósforo sin que las interferencias de la terapéutica utilizada o ulteriores complicaciones en la evolución, puedan alterar la calcemia, la fosforemia o la respuesta del eje PTH - vitamina D. Quedan así excluidos factores que afectan a la distribución del calcio sérico disminuyéndolo, tales como hipoproteïnemia, aumento de la fijación proteica, alcalosis y quelantes. Se descarta también el papel de fármacos o tratamientos (infusión de lactato, fenitoina, cimetidina) que interfieran el rendimiento funcional del eje PTH - vitamina D. Del mismo modo, la aparición de hipofosforemia desde el ingreso, permite excluir causas añadidas, tales como anabolismo extremo, alcalosis respiratoria o metabólica agudas, pérdidas gastrointestinales, nutrición parenteral prolongada, sobrecarga intravenosa de carbohidratos, expansiones volémicas repetidas o fármacos (beta adrenérgicos, esteroides y diuréticos) inductores de hipofosforemia en el paciente crítico.

Calcio: En los niños con meningococemia la fracción ionizada disminuye hasta el rango de hipocalcemia, permaneciendo normal en los niños con meningitis meningocócica. La hipocalcemia es en la mayoría de los casos asintomática y de moderada intensidad. La incidencia de hipocalcemia grave es muy baja y restringida a los niños de menor edad.

Salvo en los pacientes con hipocalcemia, el descenso del calcio iónico no influye en la severidad del shock, o en el rendimiento de la respuesta a los fármacos inotrópicos. La aparición de complicaciones, mortalidad y tiempo de estancia en cuidados intensivos, está relacionada con la gravedad del shock o la instauración un síndrome de disfunción multiorgánica, y no con la hipocalcemia en sí, sea grave o leve.

El tratamiento adecuado de la meningococemia y el shock junto con los mecanismos fisiológicos reguladores del metabolismo fosfocálcico, permite en la mayoría de los niños con hipocalcemia moderada la corrección espontánea dentro de las primeras 24 horas de evolución sin necesidad de aporte extra de calcio.

Hormona Paratiroidea: En los niños afectados de meningococemia, la hormona asciende hasta el rango del hiperparatiroidismo, permaneciendo normal en los niños con meningitis meningocócica. No se detectó hipoparatiroidismo en ningún paciente. La aparición de hiperparatiroidismo está relacionada con el descenso del calcio iónico.

A pesar de la situación de hiperparatiroidismo no fue posible mantener la calcemia normal en la totalidad de niños, indicando una resistencia periférica a la PTH. A nivel renal la respuesta queda preservada como demuestran las tasas de reabsorción tubular de calcio y la excreción tubular de fosfatos. A nivel óseo, independientemente del sistema vitamina D, la respuesta a la PTH puede estar disminuida debido a alteraciones en el metabolismo celular secundarias al shock endotóxico y el síndrome de disfunción multiorgánica.

Vitamina D:

25 (OH) vitamina D: En los niños con enfermedad meningocócica invasiva, fue más bajo que en la población sana, alcanzando niveles compatibles con un estado de depleción de vitamina D. La depleción está relacionada con la disminución de la síntesis endógena de vitamina D durante los meses de baja irradiación solar, época en la que la ausencia de suplementos de vitamina D en los alimentos básicos, permite el afloramiento de esta alteración. La hipocalcemia en los niños con meningococemia, aparece mas frecuentemente en los deplecionados de vitamina D. La presencia de niveles de calcio iónico significativamente mayores y menor incidencia de hipocalcemia en los niños con niveles normales de 25(OH) vitamina D, indica que el rendimiento de la respuesta paratiroidea fue mejor en los no deplecionados, sugiriendo una resistencia periférica a la PTH dependiente de un déficit de vitamina D.

Calcitriol: En los niños con meningococemia que presentaron hipocalcemia, hiperparatiroidismo y déficit de vitamina D, el hallazgo de niveles de calcitriol compatibles con síntesis disminuida junto con niveles "normales" indica una producción inapropiadamente baja y limitada por el déficit del sustrato (calcidiol). El escaso calcitriol disponible condiciona una modulación a la baja en los receptores periféricos de los órganos diana, y como consecuencia una situación de resistencia periférica a la PTH. Puesto que la respuesta renal a la PTH fue adecuada, cabe pensar que la resistencia periférica se ubica a nivel óseo. Junto con esto, la mala situación metabólica de los niños con shock endotóxico y/o síndrome de disfunción multiorgánica agravaría la respuesta ósea ya empobrecida por el déficit de calcitriol.

Fósforo: En los niños con enfermedad meningocócica se detectó hipofosforemia leve. Aunque en los pacientes con meningococemia no se pudo demostrar asociación entre hipofosforemia e hiperparatiroidismo, existen indicios de un nexo fisiopatológico entre ambos. Esta afirmación se apoya en la relación existente entre hiperparatiroidismo e hipocalcemia, situación que fisiopatológicamente conduce a hipofosforemia, y en el hallazgo de niveles de PTHmi más elevados en los pacientes con hipocalcemia. La posible relación entre déficit de vitamina D e hipofosforemia, también apoya un efecto paratiroideo compensador de la hipocalcemia relacionado con hipofosforemia. Estas razones y el hecho de que la insuficiencia renal pudo convertir en normo o hiperfosforémicos, algunos niños destinados a presentar hipofosforemia, inducen a pensar que con un mayor número de pacientes, se hubiera podido demostrar que la hipofosforemia fue consecuencia de una situación de hiperparatiroidismo. En el caso de los pacientes con meningitis meningocócica, la ausencia de hiperparatiroidismo, a pesar de un estado subclínico de depleción de vitamina D, veta el acceso a una explicación fisiopatológica basada en un aumento de las pérdidas renales.

Magnesio: Las alteraciones en el nivel sérico de magnesio dada su escasa intensidad (hipo e hipermagnesemia leves) no pueden afectar al rendimiento del eje PTH – vitamina D y no influyen en la génesis de la hipocalcemia. Su etiología es inespecífica y sin relación con posibles mecanismos inductores (sepsis, insuficiencia renal o hiperparatiroidismo).

Fisiopatología del metabolismo calcio – fósforo en la meningococemia: Abreviadamente podemos explicar la patogénesis de la hipocalcemia del siguiente modo: Durante los meses invernales y hasta el final de la primavera, existe una disminución de la síntesis endógena de vitamina D que propicia un estado de depleción de vitamina D. En los niños con meningococemia, la aparición de hipocalcemia se asocia con depleción de vitamina D, mientras que en los niños con meningitis meningocócica no hubo ningún caso de hipocalcemia a pesar de que algunos de ellos presentaban depleción de vitamina D.

La respuesta paratiroidea fue fisiopatológicamente correcta aunque solo un tercio de los niños con hiperparatiroidismo, lograron mantener la calcemia en niveles normales desde el ingreso, indicando una falta de respuesta periférica de los órganos diana a la PTH. El transporte renal del calcio y del fósforo fue adecuado a la situación de hiperparatiroidismo, deduciéndose que la resistencia periférica pudiera situarse a nivel óseo. La mejor interacción PTH – vitamina D en los pacientes con 25 hidroxivitamina D normal, indica que la alteración fisiopatológica reside en un déficit subyacente de vitamina D.

La presencia de hiperparatiroidismo en pacientes con meningococemia no depleccionados de vitamina D, y la ausencia de hipocalcemia en los pacientes con meningitis meningocócica a pesar de existir en algunos depleción de vitamina D, apoya la hipótesis de que en la sepsis y el shock meningocócico, existe una mayor demanda cálcica inductora potencial de la aparición de hipocalcemia, cuya manifestación o no, dependerá de la respuesta paratiroidea y de las reservas de vitamina D. En los pacientes depleccionados de vitamina D la producción renal de calcitriol es insuficiente o inapropiadamente baja, generando una modulación a la baja en los receptores de los órganos diana periféricos, especialmente a nivel óseo, y como consecuencia una resistencia periférica a la PTH que determina el retardo o la imposibilidad de restaurar la calcemia. Por otro lado las alteraciones metabólicas celulares a nivel de los órganos diana periféricos secundarias al shock endotóxico y al síndrome de disfunción multiorgánica, pueden contribuir a la patogénesis de la hipocalcemia creando una resistencia periférica tanto a la acción de la PTH como a la del calcitriol.

En nuestro estudio, la aparición de hipofosforemia no queda suficientemente explicada aunque puede deberse a la situación de hiperparatiroidismo secundaria a la hipocalcemia.

BIBLIOGRAFÍA

- BIBLIOGRAFÍA -

- AARSKOG D, AKSNES L, MARKESTAD T y RODLAND O:** Effect of estrogen on vitamin D metabolism in tall girls. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 57:1155-8
- AARSKOG D, HARRISON H:** Disorders of calcium, phosphate, PTH and Vitamin D. En: Kappy M, Blizzard R, Migeon C (eds). The diagnosis and treatment of endocrine disorders in childhood and adolescence. Thomas, Illinois 1994;1027-83
- ABRAHAM E, ANZUETO A, GUTIERREZ F y cols:** Double-blind randomized controlled trial monoclonal antibody to human necrosis factor in treatment of septic shock. *Lancet* 1998;351:929-33
- ACCP/SCCM:** Consensus Committee Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992;20:864
- ACKERMAN AD:** Overwhelming sepsis. En: Rogers MC, Ackerman AD, Dean JM, Fackler JC, Wetzel RC (eds). Textbook of Pediatric Intensive Care. Williams & Wilkins. Baltimore 2ª Ed. 1992 Vol II:1009-39
- ADAMS JS:** Vitamin D Metabolite-mediated hypercalcemia. *Endocrinol Metab Clin N Am* 1989;18:765-78
- ADAMS JS, SHARMA OP, DIZ MM y cols:** Ketoconazole decreases the serum 1,25-dihydroxyvitamin D and calcium concentration in sarcoidosis-associated hypercalcemia. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;70:1090-5
- ADERKA D, SCHWARTZ D, DAN M y LEVO O:** Bacteremic hypocalcemia. A comparison between the calcium levels of bacteremic and non bacteremic patients with infection. *Arch Intern Med* 1987;147:232-6
- ADLER AJ, FERRAN N y BERLYNE GM:** Effect of inorganic phosphate on serum ionized calcium concentration in vitro: A reassessment of the "trade-off hypothesis". *Kidney Int* 1985;28:932-7
- AGRAHAKAR M, FAHLEN M, SIDDIQUI M y cols:** Waterhouse - Friderichsen syndrome and bilateral renal cortical necrosis in meningococcal sepsis. *Am J Kidney Dis* 2000;36:396-400
- AGUANNO JJ y LADELSON JH:** Influence of fatty acids on the binding of Ca^{2+} to albumin. *J Biol Chem* 1982;257:8745-8
- AGUS ZS, CHIU PJS y GOLDBERG M:** Regulation of urinary calcium excretion in the rat. *Am J Physiol* 1977;232:F545-9
- AHMED I, ATIQ M, IQBAL J y cols:** Vitamin D deficiency rickets in breast-fed infant presenting with hypocalcaemic seizures. *Act Paediatr* 1995;84:94-12
- AIUTO L, BARONE S, COHEN P y cols:** Recombinant tissue plasminogen activator restores perfusion in meningococcal purpura fulminans. *Crit Care Med* 1997;25:1079-82
- AKERSTROM G, RASTAD J, LJUNGHALL S y cols:** Cellular physiology and pathophysiology of the parathyroid glands. *World J Surg* 1991;15:672-80
- AKIZAWA T, OGATA H, KIOWA F y cols:** The role of calcium sensing receptor abnormality in the pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14 (S- I):66
- ALBERT DS, SERPICK AA y THOMPSON WL:** Hypocalcemia complicating acute leukemia. *Med Pediatr Oncol* 1975;1:289-95
- ALDERMAN CP y HILL CL:** Abnormal bone mineral metabolism after long-term anticonvulsant treatment. *Ann Pharmacother* 1994;28:47-48
- ALEGRE M y VINCENT JL:** Dopamine dependence in hypocalcemic patients. *Intensive Care Med* 1990;16:463-5
- ALFREY A, MILLER A y BUTKUS D:** Evaluation of body magnesium stores. *J Lab Clin Med* 1974;84:153-6
- ALGREN JT, LAL S, CUTLIFF SA y RICHMAN BJ:** Predictors of outcome in acute meningococcal infection in children. *Crit Care Med* 1993;21:447-52
- ALPERN RJ:** Cell mechanism of proximal tubule acidification. *Physiol Rev* 1990;70:79-114
- AMENTO EP, BHALLA AK, KURNICK JT y cols:** 1,25-dihydroxyvitamin D₃ induces maturation of the human monocyte cell U937 and in association with a factor from human T lymphocytes augments production of the monokine mononuclear cell factor. *J Clin Invest* 1984;73:731-8
- AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS, COMMITTEE ON ENVIRONMENTAL HEALTH:** Ultraviolet light: A hazard to children. *Pediatrics* 1999;104:328-3
- AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS, COMMITTEE ON NUTRITION:** Calcium requirements in infancy and childhood. *Pediatrics* 2000;105:1152-7
- ANDERSON CTM, BERDE CB, SETHNA NF y cols:** Meningococcal purpura fulminans: treatment of vascular insufficiency in a 2-yr-old child with lumbar epidural sympathetic blockade. *Anesthesiology* 1989;71:463-4
- ANDRESS DL, ENDRES DB, MALONEY NA y cols:** Comparison of parathyroid hormone assays with bone histomorphometry in renal osteodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 63:1163
- ANONYMOUS:** Nifedipine in myocardial ischemia, systemic hypertension and other cardiovascular disorders. *Ann Intern Med* 1986;105:714-29
- ARBOUR NC, PRAHL JM, DELUCA HF:** Stabilization of the vitamin D receptor in rat osteosarcoma cells through the action of 1,25-dihydroxyvitamin D₃. *Mol Endocrinol* 1993;7:1307-12
- ARDAILLOU R, BEAUFILS M, NIVEZ MP y cols:** Increased plasma calcitonin in early acute renal failure. *Clin Sci Mol Med* 1975;49:301-4
- ARDAILLOU R:** Kidney and calcitonin. *Nephron* 1975;15:250-60

- ARNAUD SB, GOLDSMITH RS, LAMBERT PW y cols: 25-hydroxyvitamin D₃: Evidence of an enterohepatic circulation in man. *Proc Soc Exp Biol Med* 1975;149:570-2.
- ARNAUD SB, STICKLER GB y HAWORTH JC: Serum 25-hydroxyvitamin D in infantile rickets. *Pediatrics* 1976; 57:221-5
- ARRUDA LAL, RICHARDSON JM, WOLFSON JA y cols: Lithium administration and phosphate excretion. *Am J Physiol* 1976;231:1140-5
- ASSICOT M, GENDREL D, CARSIN H y cols: High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis infection. *Lancet* 1993;341:515-8
- AUBARCH GD: Polypeptide and amine hormone regulation of adenylate cyclase. *Ann Rev Physiol* 1982;44:653-6
- AUBIER M, MURCIANO D, LECOCQUIC Y y cols: Effect of hypophosphatemia on diaphragmatic contractility in patients with acute respiratory failure. *N Engl J Med* 1985;313:420-4
- AUDRAN M: The physiology and pathophysiology of vitamin D. *Mayo Clin Proc* 1985;60:851-66
- AUJARD Y, AZANCOT A, AUFRANT C y cols: Explorations hémodynamiques - échocardiographiques des méningococcies graves de l'enfant. *Arch Fr Pédiatr* 1980;37:507-13
- AUSTIN L y HEAT H: Calcitonin: physiology and pathophysiology. *N Engl J Med* 1981;304:269-78
- AVERY PG, ARNOLD IR, HUBNER PJ y cols: Cardiac failure secondary to hypocalcaemia of nutritional osteomalacia. *Eur Heart J* 1993;13:426-7
- AVIOLI LV: Hormonal aspects of vitamin D metabolism and its clinical implications. *Clin Endocrinol Metabol* 1979;8:547-77
- BACHELET M, LACEUR B, ULMAN A: Early effects of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ on phosphate absorption. A role of alkaline phosphatase. *Min Elec Metab* 1982;8:261-66
- BAKER R, SEGUIN JH, LESLIE N y cols: Fever and petechiae in children. *Pediatrics* 1989;84:1051-5
- BALSAN S, GARABEDIAN M, LARCHET M y cols: Long term nocturnal calcium infusion can cure rickets and promote normal mineralization in hereditary resistance to 1,25-dihydroxyvitamin D. *J Clin Invest* 1986;166:1-7
- BAND JD, CHAMBERLAND ME, PLATT T y cols: Trends in meningococcal disease in the United States, 1975-80. *J Infect Dis* 1983;148:754-8
- BARAK V, SCHWARTZ A, KALICHMAN Y y cols: Prevalence of hypophosphatemia in sepsis and infection: the role of cytokines. *Am J Med* 1998;104:40-7
- BARON R y VIGNERY A: Behavior of osteoclasts during a rapid change in their number induced by doses of PTH or calcitonin in intact rats. *Metab Bone Dis Rel Res* 1981; 2:339-346
- BARONCELJI GI, BERTELLONI S, CECCARELLI y cols: Bone turnover in children with vitamin D deficiency rickets before and during treatment. *Acta Paediatr* 2000;89:513-8.
- BARRY GD: Plasma calcium concentration changes in hemorrhagic shock. *Am J Physiol* 1971;220:87-49
- BARZILAY E, KESSLER D, BERLOT G y cols: Use of extracorporeal supportive techniques as additional treatment for septic-induced multiple organ failure patients. *Crit Care Med* 1989;17:534-8
- BASS JL, NUSS R, METHA KA y cols: Recurrent meningococcemia associated with IgG₂-subclass deficiency. *N Engl J Med* 1983;309:430
- BEADLE PC: Cholecalciferol production. En: Normon AW y cols (eds). *Vitamin D, biochemical, chemical and clinical aspects related to calcium metabolism*. NY. Walter de Gruyter 1977
- BEADLE PC: The epidermal biosynthesis of cholecalciferol. *Photochem Photobiol* 1977;25:519-27
- BECA J Y BUTT W: Extracorporeal membrane oxygenation for refractory septic shock in children. *Pediatrics* 1994;93:726-9
- BECK LH y GOLDBERG M: Effects of acetazolamide and parathyroidectomy on renal transport of sodium, calcium and phosphate. *Am J Physiol* 1973;224:1136-42
- BECKER HD, REEDER DD, SCURRY MT y cols: Inhibition of gastrin release and gastric secretion by calcitonin in patients with peptic ulcer. *Am J Surg* 1974;127:71-5
- BECKERMAN P y SILVER P: The vitamin D and parathyroid. *Am J Med Sci* 1999;317:363-9
- BELL NH, SHAW S y TURNER RT: Evidence that 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ inhibits the hepatic production of 25-hydroxyvitamin D in man. *J Clin Invest* 1984;74:1540-4
- BELL N: Vitamin D-Endocrine system. *J Clin Invest* 1985;76:1-6
- BELLONO R, TRIPPING P y BOYCE N: Continuous venovenous hemofiltration with dialysis remove cytokines from the circulation of septic patients. *Crit Care Med* 1993;21:522-6
- BELLORIN-FONT E, MARTIN KJ, FREITAG JJ y cols: Altered adenylate cyclase kinetics in hyperfunctioning human parathyroid glands. *J Clin Endocrinol Metab* 1981;49:97-507
- BELLORIN-FONT E, STAROTSA R MILANES CL y cols: Effect of acidosis in PTH-dependent renal adenylate cyclase in phosphorus deprivation: role of G proteins. *Am J Physiol* 1990;258:F1640-49
- BEN-EZER D, SHANY S, CONFORTY A y cols: Oral administration of 24,25(OH)₂D₃ suppresses the serum PTH levels of dialysis patients. *Nephron* 1991;58:283-7
- BENABE JE y MARTINEZ MALDONADO M: Disorders of calcium metabolism. En: Maxwell MH, Kleeman CR, Narins RG (eds). *Clinical disorders of Fluid and Electrolyte Metabolism*, 4th ed. New York, McGraw Hill, 1987:759-88
- BENGLE HH, ALEXANDER EA y LECHENE CP: Calcium and magnesium transport along the inner medullary collecting duct of the rat. *Am J Physiol* 1980;239:F24-9

BENTEGEAT J y GUERIN V: Prevention des necrosis distales au cours du Purpura Fulminans. Arch Pédiatr 1981;38:211-3

BERGER RE, GOMEZ LS y MALLETT LE: Acute hypocalcemic effects of clinical contrast media injections. Am J Radiol 1982;138:283-8

BERMUDEZ DE LA VEGA J, GOMEZ CALZADO A, SOBRINO TORO M y cols: Enfermedad meningocócica aguda. Valoración pronóstica. An Esp Pediatr 1993;39:214-18

BERNARD GR, WHEELER AP y RUSSEL JA: The effects of Ibuprofen on the physiology and survival of patients with sepsis. N Engl J Med 1997;336:912-8

BESUNDER JB y SMITH PG: Toxic effects of electrolyte and trace mineral administration in the intensive care unit. Crit Care Clin 1991;7:659-93

BEST C, WALSH J, SINCLAIR J y cols: Early haemodialysis in meningococcal septicemia. Lancet 1996;347:202

BEVANGER L, BERGH K, GISNAS G y cols: Identification of nasopharyngeal carriage of an outbreak strain of *Neisseria meningitidis* by pulsed-field gel electrophoresis versus phenotypic methods. J Med Microbiol 1998;47:993-8

BHALLA AK, AMENTO EP, CLEMENS EL y cols: Specific high-affinity receptors for 1,25 dihydroxyvitamin D₃ in human peripheral blood mononuclear cells: presence in monocytes and induction in T lymphocytes following activation. J Clin Endocrinol Metab 1983;57:1308-10

BIKLE DD y RASMUSSEN H: A biochemical model of the ionic control of 25 hydroxyvitamin D₃ 1 α -hydroxylase. J Biol Chem 1978;102:1267-9

BIKLE DD, SIITERI PK, RYZEN E y cols: Serum protein binding of 1,25 (OH)₂ D₃: a reevaluation by direct measurement of free metabolite levels. J Clin Endocrinol Metab 1985;61:969-75

BIKLE DD, GEE E, HALLORAN B y cols: Assessment of the free fraction of 25-hydroxyvitamin D in serum and its regulation by albumin and the vitamin D-binding protein. J Clin Endocrinol Metab 1986;63:954-9

BILIOUS RW, MURTY G, PARKINSON DB y cols: Brief report: autosomal dominant familial hypoparathyroidism, sensorineural deafness, and renal dysplasia. N Engl J Med 1992;327:1069-74

BILLAUEL BK, DELBANCANT AP, SUTTER BC y cols: Stimulatory effect of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ on calcium handling and insulin secretion by islets from vitamin-D₃ deficient rats. Steroids 1993;58:335-41

BIND E, SCHMIDT H, SCHARLA S y cols: Two-site assay of intact PTH in the investigation of primary hyperparathyroidism and other disorders of calcium metabolism compared with a mid-region assay. J Clin Endocrinol Metab 1988;7:353

BINDERUP L: Immunological properties of VD analogues and metabolites. Biochem Pharmacol 1992;43:1885-92

BINGEN E: Épidémiologie de la résistance du méningocoque aux β -lactamines: mécanismes de résistance et conséquences thérapeutiques. MT Pédiatrie 2000;3:19-20

BINSWANGER U, HEMLE P, FORGO J y cols: Rapid stimulation of Na⁺/H⁺ exchange by 1,25(OH)₂ D₃: interaction with PTH-dependent inhibition. Pflügers-Arch 1993;424:391-7

BIRGE SG, PECK WA, BERMAN M y cols: Study of calcium absorption in man. A kinetic analysis and physiologic model. J Clin Invest 1969;48:1705-13

BIRGE SJ y HADAD JG: 25-hydroxycholecalciferol stimulation of muscle metabolism. J Clin Invest 1975;56:1100-7

BIRNBAUMER L, MATTERA R, YATANI A y cols: Signal transduction by G proteins. Kidney Int, 1987;32(suppl 23):S-14

BISHOP N: Ricktes today: Children still need milk and sunshine. N Eng J Med 1999;341:602-4

BJORVATN B, BJERTNAES L, FADNERS HO y cols: Meningococcal septicemia treated with combined plasmapheresis and leucopheresis or with blood exchange. Br Med J 1984;288:439-41

BLACK BL, JARETT L y Mc DONALD JM: Relationship between calcium ions transport and [Ca²⁺ - Mg²⁺] ATPase activity in adipocyte endoplasmic reticulum. Biochem Biophys Acta 1980;596:359-71

BLANCO QUIRÓS A y CASADO FLORES J: Infección meningocócica. Aspectos inmunitarios. An Esp Pediatr 1999;50:325-32

BLAUSTEIN MP: The interrelationship between sodium and calcium fluxes across cell membranes. Rev Physiol Biochem Pharmacol 1974;70:33-82

BLUNT JW, DeLUCA HF y SCHNOES HK: 25-Hydroxycholecalciferol. A biologically active metabolite of vitamin D₃. Biochemistry 1968;7:3317-22

BOADRUS AE: Mineral metabolism. In: Felig P, Baxter JG, Boadrus AE y Frohman LA (eds). Endocrinology and Metabolism. NY: McGraw-Hill Book Company 1981:963-1079

BODY JJ, CRYER PE, OFFORD KP y cols: Epinephrine is a hypophosphatemic hormone in man: Physiological effects of circulating epinephrine in plasma calcium, magnesium, phosphorus, parathyroid hormone and calcitonin. J Clin Invest 1983;71:572-9

BOGIN E, MASSRY SG y HARARY I: Effect of PTH on rat heart cells. J Clin Invest 1981;67:1215-27

BOHM N: Adrenal, cutaneous and myocardial lesions in fulminating endotoxemia. Pathol Res Pract 1982;174:92-6

BOHM M, DIET F, FEILER G y cols: α -Adrenoreceptors and α -adrenoreceptor-mediated positive inotropic effects in failing human myocardium. J Cardiovas Pharmacol 1988;12:357-64

BO-LINN GW, DAVIS GR, BUDDRUS DJ, y cols: An evaluation of the importance of gastric secretion in the absorption of dietary calcium. J Clin Invest 1984;73:640-7

BOLLAERT PE, LEVY B NACE L y cols: Hemodynamic and metabolic effects of rapid correction of hypophosphatemia in patients with septic shock. Chest 1995;107:1968-701

- BOLLAERT PE, CHARPENTIER C, LEVY B y cols:** Reversal of late septic shock with supraphysiologic doses of hydrocortisone. *Crit Care Med* 1998;26:645-50
- BOMSZYK K y WRIGHT FS:** Contribution of diffusion to transport of calcium by renal proximal tubule, abstracted. *Clin Res* 1982;30:443
- BONE RC, BALK RA, FEIN AM y cols:** A second large controlled clinical study of E5, a monoclonal antibody antitoxin. Results of a prospective, multicenter, randomized, clinical trial. *Crit Care Med* 1995;25:994-1006
- BONET ALCAINA, M, LÓPEZ SEGURA N, BESORA ANGLERILL S y cols:** Raquitismo en inmigrantes asiáticos en período puberal. *An Esp Pediatr* 2002;57:264-7
- BONJOUR J-P, PRESTON C, FLEISCH H:** Effect of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ on the renal handling of Pi in thyroparathyroidectomized rats. *J Clin Invest* 1977;60:1419-28
- BONJOUR JP, TRÖLER U, PRESTON C y cols:** Parathyroid hormone and renal handling of Pi: Effect of dietary Pi and diphosphonates. *Am J Physiol* 1978;234:F497
- BONMARCHAND G, HUMBERT G, LEMELAND LF y cols:** Notions générales sur les affections à pneumocoques. *NPN Med* 1983;3:65-0
- BONMARCHAND G, HUMBERT G, LEMELAND JF y cols:** Les infections chez le splénectomisé. *Reanim Soins Intens Med Urg* 1985;1:109-12
- BORDIER Ph J:** Hueso y metabolismo cálcico. En: Rapado A, Castrillo JM, Hawkins FG y De la Calle H (eds). *Metabolismo del Calcio*. Ed Oteo. Madrid 1974:79
- BORLE AB y UCHIKAWA T:** Effects of parathyroid hormone on the distribution and transport of calcium in cultured kidney cells. *Endocrinology* 1978; 102:1725-32
- BORLE AB:** Control, modulation and regulation of cell calcium. *Rev Physiol Biochem Pharmacol* 1981;90:13-153
- BORKE JL, MINAMI J, VERMA A y cols:** Co-localization of erythrocyte Ca⁺⁺, Mg⁺⁺ ATPase and vitamin D-dependent 28-kDa-calcium binding protein. *Kidney Int* 1988;34:262-8
- BOSSON S, KUENZIG M y SCHWARTZ St:** Verapamil improves cardiac function and increases survival in canine E. coli endotoxin shock. *Circ Shock* 1985;16:307-16
- BOSSON S, KUENZIG M y SCHWARTZ St:** Increased survival with calcium antagonist in antibiotic treated bacteriemia. *Circ Shock* 1986;19:69-74
- BOTTI RE, HEATH E, FRELINGER AL y cols:** Specific cleavage of bovine PTH catalyzed by an endopeptidase from bovine kidney. *J Biol Chem* 1981;256:11483-8
- BOUCEK MM, BOERTH RC, ARTMAN M y cols:** Myocardial dysfunction in children with acute meningococemia. *J Pediatr* 1984;105:538-42
- BOUCHELOUCHE P, REIMERT C y BENDTZEN K:** Effects of natural and recombinant IL-1 α and β on cytosolic free Ca⁺⁺ in human and murine fibroblast. *Leukemia* 1988;2:691-6
- BOUILLON R:** The many faces of rickets. *N Engl J Med* 1998;338:681-2
- BOURDEAU JE y BURG MB:** Voltage dependence of calcium transport in the thick ascending limb of Henle's loop. *Am J Physiol* 1979;236:F357-64
- BOURDEAU JE y BURG MB:** Effect of PTH on calcium transport across the cortical thick ascending limb of Henle's loop. *Am J Physiol* 1980; 239:F121-F126
- BOURDEAU JE y HELLSTROM-STEIN RJ:** Voltage dependent calcium movement across the cortical collecting duct. *Am J Physiol* 1982;242:F285-92
- BOURKE E y DELANEY V:** Assessment of hypocalcemia and hypercalcemia. *Clin Lab Med* 1993;157-81
- BOYAN B, SCHWARTZ Z y CARNES D:** Effects of vitamin D metabolites on the plasma and matrix vesicle membranes of growth and resting cartilage cells in vitro. *Endocrinology* 1988;122:2851-60
- BOYCE BF, YATES AJ y MUNDY GR:** Bolus injection of recombinant human interleukin-1 cause transient hypocalcemia in normal mice. *Endocrinology* 1989;125:2780-3
- BRACONIER JH, SJÖHOLM AG y SÖDERSTRÖM C:** Fulminant meningococcal infections in a family with inherited deficiency of properdin. *Scan J Infect Dis* 1983;15:339-45
- BRANDTZAEG P, KIERULF P, GAUSTAD P y cols:** Plasma endotoxin as a predictor of organ failure and death in systemic meningococcal disease. *J infect Dis* 1989;159:185-204
- BRAITHWAITE SS:** Procalcitonin: Marker or mediator ? *Crit Care Med* 1998;26:977-8
- BRASIER AR y NUSSBAUM SR:** Clinical and biochemical predictors of its occurrence after parathyroid surgery. *Am J Med* 1988;84:654
- BRAUNWALD E:** Mechanism of action of calcium channel-blocking agents. *N Eng J Med* 1982;307:1618-27
- BRAUTHBAR N y KLEEMAN CR:** Hypophosphatemia and hyperphosphatemia: clinical and pathophysiologic aspects. In: Maxwell M, Kleeman C y Narins R (Eds): *Clinical Disorders of fluid and electrolyte metabolism*. 4th ed. NY. McGraw Hill 1987:789-830
- BRIASSOULIS G, NERLIGOLU M, ZAVRAS N y cols:** Myocardial injury in meningococcus induced purpura fulminans in children. *Intensive Care Med* 2001;27:1073-82
- BRINGHURST F, DEMAY M y KRONENBERG H:** Hormones and disorders of mineral metabolism. En: Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen PR (Eds): *Williams Textbook of Endocrinology*. 9th ed. Philadelphia. WB Saunders 1998:1156
- BRISTOW MR, SCHWARTZ H, BINETTI G y cols:** Ionized Ca²⁺ and the heart. *Circ Res* 1977;41:565-74
- BRONER CW, STIDHAM GL, WESTENKIRCHNER DF y cols:** Hypermagnesemia and hypocalcemia as predictors of high mortality in critically ill pediatric patients. *Crit Care Clin* 1990;18:921-8

- BRONER CW, STIDHAM GL, WESTENKIRCHNER DF y cols:** A prospective, randomized, double-blind comparison of calcium chloride and calcium gluconate therapies for hypocalcemia in critically ill children. *J Pediatr* 1990;117:986-9
- BRONER CW, STIDHAM G, WESTENKIRCHNER F y cols:** Hypermagnesemia and hypocalcemia as predictors of high mortality in critically ill pediatric patients. *Crit Care Med* 1990;18:921-28
- BRONNER F:** Intestinal calcium absorption: Mechanisms and applications. *J Nutr* 1987;117:1347-52
- BROOKE OG:** Supplementary vitamin D in infancy and childhood. *Arch Dis Child* 1983;58:573-574
- BROSTROM C, HUANG Y, BRECKENRIDGE, B, WOLFF D:** Identification of a calcium binding protein as a calcium dependent regulator of brain adenylate cyclase. *Proc Natl Acad Sci USA* 1975;72:64-68
- BROWN DM, BOEN J, BERNSTEIN A:** Serum ionized Ca^{2+} in newborn infants. *Pediatrics* 1972;48:541-6
- BROWN EM:** PTH secretion in vivo and in vitro: Regulation by calcium and others secretagogues. *Miner Electrolyte Metab* 1982;8:130-4
- BROWN EM, WILSON RE, EASTMAN RC y cols:** Abnormal regulation of parathyroid hormone release by Ca^{2+} in secondary hyperparathyroidism due to chronic renal failure. *J Clin Endocrinol Metab* 1982;54:172-9
- BROWN EM:** Four-parameter model of the sigmoidal relationship between parathyroid hormone release and extracellular calcium concentration in normal and abnormal parathyroid tissue. *J Clin Endocrinol Metab* 1983;56:572-81
- BROWN EM, LeBOFF MS, OETTING M y cols:** Secretory control in normal and abnormal parathyroid tissue. *Recent Prog Horm Res* 1987;43:337-42
- BROWN EM, ENYEDI P, LeBOFF M y cols:** High extracellular Ca^{2+} and Mg^{2+} stimulate accumulation of inositol phosphates in bovine parathyroid cells. *FEBS Lett* 1987;218:13-8
- BROWN RC, ASTON JP, WEEKS I y WOODHEAD JS:** Circulating intact parathyroid hormone measured by a two-site immunochemiluminometric assay. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;407:65
- BROWN AJ, FINCH JL, LOPEZ-HILKER S y cols:** New active analogues of vitamin D with low calcemic activity. *Kidney Int* 1990;38:S22-7
- BROWN EM:** Extracellular Ca^{2+} sensing regulation of parathyroid cell function, and role of Ca^{2+} and other ions as extracellular (first) messengers. *Physiol Rev* 1991;71:371-8
- BROWN EM, GAMBA G, RICCARDI D y cols:** Cloning and characterization of an extracellular Ca^{2+} sensing receptor from bovine parathyroid. *Nature* 1993;366:575-9
- BROWN AJ, ZHONG M, FINCH J y cols:** The roles of calcium and 1,25-dihydroxyvitamin D_3 in the regulation of vitamin D receptor expression by rat parathyroid glands. *Endocrinology* 1995;136:1419-25
- BROWN EM, POLLAK M SEIDMAN CE y cols:** Calcium-ion-sensing cell-surface receptors. *N Eng J Med* 1995;333:234-40
- BROWN EM:** Physiology and pathophysiology of the extracellular Ca^{2+} -sensing receptor. *Am J Med* 1999;106:238-2
- BROWN EM, VASSILEV PM, QUINN S y cols:** G-protein-coupled, extracellular Ca^{2+} -sensing receptor. A versatile regulator of diverse cellular functions. *Vitam Horm* 1999;55:1-3
- BROWN AJ:** Regulation of vitamin D action. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:11-6
- BROWN EM:** Familial hypocalciuric hypercalcemia and other disorders with resistance to extracellular calcium. *Endocrinol Metab Clin N Am* 1990;29:503-22
- BRUMBAUGH PF y HAUSLER MR:** $1\alpha,25$ -dihydroxyvitamin D_3 receptor: competitive binding of vitamin D analogs. *Life Sci* 1973;13:1737-46
- BRUMBAUGH PF, HUGHES MR y HAUSLER MR:** Cytoplasmic and nuclear binding components for $1\alpha,25$ -dihydroxyvitamin D_3 in chick parathyroid glands. *Proc Natl Acad Sci USA* 1975;72:4871-5
- BRUNVAND L, HAGA P, TANGSRUD SE y cols:** Congestive heart failure caused by vitamin D deficiency? *Acta Paediatr* 1995;84:106-8
- BRYCESON ADM:** Clinical pathology of the Jarisch-Herxheimer reaction. *J Infect Dis* 1976;133:696-04
- BUCHT E, RONG H, BREMME K y cols:** Midmolecular parathyroid hormone-related peptide in serum during pregnancy, lactation and in umbilical cord blood. *Eur J Endocrinol* 1995;132:438-43.
- BUCHVALAS JC, HEUBI JE, SPECKER BL y cols:** Calcium absorption in bone disease associated with chronic cholestasis during childhood. *Hepatology* 1990;12:1200-5
- BUENO M y BASELGA C:** Meningitis bacteriana en la infancia. *Pasteur - Merieux*. Madrid 1994.
- BURGER EH, Van der MEER JW, Van der GEVEL JS y cols:** In vitro formation of osteoclasts from long-term cultures of bone marrow mononuclear phagocytes. *J Exp Med* 1982;156:1604-14
- BURKE TJ, ARNOLD PE, GORDON JA y cols:** Protective effect of intrarenal calcium membrane blockers before or after renal ischemia. *J Clin Invest* 1984;74:1830-41
- BUSHINSKY D y MONK R:** Calcium. *Lancet* 1998;352:306-11
- BUSUND R, STRAUME B y REVHAUG A:** Fatal course in severe meningococemia: Clinical predictors and effect of transfusion therapy. *Crit Care Med* 1993;21:1699-027
- BUTTERWORTH JF, STRICKLAND RA, MARK LJ y cols:** Calcium does not augment phenylephrine's hypertensive effects. *Crit Care Med* 1990;18:603-6
- BUTTERWORTH JF, ZALOGA GP, PRIELIPP RC y cols:** Calcium inhibits the cardiac stimulating properties of dobutamine but not amrinone. *Chest* 1992;101: 174-80

- CADE C y NORMAN AW: Rapid normalization/stimulation by 1,25-dihydroxyvitamin D₃ of insulin secretion and glucose tolerance in the vitamin D-deficient rat. *Endocrinology* 1987;120:1490-7
- CALVO MS, KUMAR R y HEATH H III: Elevated secretion and action of serum parathyroid hormone in young adults consuming high phosphorus low calcium diets assembled from common foods. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 66:823
- CALVO MS: Dietary phosphorus, calcium metabolism and bone. *J Nutrition* 1993;123:1627-33
- CALLE PURON E, MORENO L, PERALTA M y REY CALERO J: Tasa de portadores de *Neisseria meningitidis* entre los contactos sanos de pacientes con sepsis meningocócica, en el área de Madrid. *An Esp Pediatr* 1993;39:102-4
- CALLEN I, MORRAS I, EIZAGUIRRE I y cols: Modificaciones del calcio iónico en la sepsis meningocócica. *An Esp Pediatr* 1993;19:421-2
- CANALIS E: The hormonal and local regulation of bone formation. *Endo Rev* 1983;4:62-6
- CANALIS E, CENTRELLA M, BURCH W y cols: Insulin-like growth factor I mediates selective anabolic effects of PTH hormone in bone cultures. *J Clin Invest* 1989;83:50-5
- CANTERBURY J, STRICKER L, LEVERY J y cols: Metabolism of bovine PTH: Immunological and biological characteristics of fragments generated by liver perfusion. *J Clin Invest* 1975;55:1245-53.
- CANTERBURY JM, LERMAN S, CLAFIN A y cols: Inhibition of parathyroid hormone secretion by 25-hydroxycholecalciferol and 24,25-dihydroxycholecalciferol in the dog. *J Clin Invest* 1978;61:1375-83
- CARAFOLI E: Ca²⁺ pumping systems in the plasma membrane. En: Bronner F y Peterlik M (Eds). Calcium and phosphate transport across biomembranes. NY. Academic Press 1981:9
- CARAFOLI E: The transport of calcium across the inner membrane of mitochondria. En: Carafoli E (Ed). Membrane Transport of Calcium. NY Academic Press 1982:109-35
- CARAFOLI E: Plasma membrane Ca⁺⁺ transport and Ca⁺⁺ handling by intracellular stores: An integrated picture with emphasis on regulation. En: Donowitz M y Sharp GM (Eds). Mechanisms of intestinal electrolyte transport and regulation by calcium. NY. Riss AR 1984:121-34
- CARBONELL JM, VAZQUEZ MARTULL M, BAEZA J y cols: Excreción urinaria de calcio y sodio en niños normales. *Nefrología* 1999;19:223-30
- CARDENAS-RIVERO N, CHERNOW B, STOIKO MA y cols: Hypocalcemia in critically ill children. *J Pediatr* 1989;114:946-51
- CARE AD: The regulation of secretion of calcitonin. *Bone Miner* 1992;16:182-5
- CARLON GC, HOWLAND WS, KAHN RC y cols: Calcium chloride administration in normocalcemic critically ill patients. *Crit Care Med* 1980;8:209-12
- CARLSTEDT F, ERIKSSON M, KISKI R y cols: Hypocalcemia during porcine endotoxemic shock: Effects of calcium administration. *Crit Care Med* 2000;28:2909-14
- CARPENTER TO, INSOGNA KL, BOULWARE SD y MITNICK MA: Vitamin D metabolism in chronic childhood hypoparathyroidism: Evidence for a direct regulatory effect of calcium. *J Pediatr* 1990;116:252-7
- CARPENTER TO, KELLER H Y SCHWARTZ D: 24,25 (OH)₂ vitamin D improves skeletal abnormalities in X linked hypophosphatemic rickets. A clinical research center study. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:2381-8
- CASADO FLORES J: Shock endotóxico, shock meningocócico. *An Esp Pediatr* 1986;24:145-8
- CASADO FLORES J, GARCIA TERESA MA, CAMBRA F y cols: Meningitis aguda grave en pediatría. Estudio prospectivo multicéntrico. Libro de Ponencias. XXXI Congreso de la SEMIUC. Castellón 1996:339-42
- CASADO FLORES J Y BLANCO QUIRÓS A: Sepsis meningocócica y shock séptico: Medidas eficaces y tratamientos controvertidos. *An Esp Pediatr* 1999;50:346-52
- CASELLA SJ, REINER BJ, CHEN TC y cols: A possible genetic defect in 25-hydroxylation as a cause of rickets. *J Pediatr* 1994;124:929-32
- CASTELLANOS ORTEGA, A, GANDARILLAS GONZALEZ MA, TEJA BARBERO JL y cols: Definiciones de sepsis en la infección meningocócica infantil grave. Revisión de 80 casos. *An Esp Pediatr* 1996;44:219-24
- CASTELLANOS ORTEGA, A y DELGADO RODRIGUEZ M: Comparison of the performance of two general and three specific scoring systems for meningococcal septic shock in children. *Crit Care Med* 2000;28:2967-73
- CARTWRIGHT K, REILLY S, WHITE D y STUART J: Early treatment with parenteral penicillin in meningococcal disease. *Br Med J* 1992;305:147-3
- CAUGANT DA, KRISTENSEN BE, FØLHOLM LO y cols: Clonal diversity of *Neisseria meningitidis* from a population of asymptomatic carriers. *Infect Immun* 1988;56:2060-8
- CAUGANT DA, HØIBY EA, MAGNUS P y cols: Asymptomatic carriage of *Neisseria meningitidis* in a randomly sampled population. *L Clin Microbiol* 1994;32:323-30
- CEREZO PANCORBO JM, GARCIA MUÑOZ MT y SANCHEZ BADIA JL: Conjuntivitis meningocócica primaria. *An Esp Pediatr* 1988;29:179-80
- CHABARDES D, IMBERT M, CLIQUE A y cols: PTH sensitive adenylyl-cyclase activity in different segments of the rabbit nephron. *Plüegers Arch* 1975;354:229-39
- CHABARDES D, GAGNAN-BRUNETTE M, IMBERT M y cols: Adenylyl cyclase responsiveness to hormones in various portions of the human nephron. *J Clin Invest* 1980;65:439-42
- CHAMBERS TJ Y MOORE A: The sensitivity of isolated osteoclast to morphological transformation by calcitonin. *J Clin Endocrinol Metab* 1983;57:819-24

CHAMBERS TJ, MCSHEEHY PM, THOMPSON BM y cols: The effect of calcium-regulating hormones and prostaglandins on bone resorption by osteoclasts disaggregated from neonatal rabbit bones. *Endocrinology* 1985;116:234-9

CHAPUY MC, PREZIOSI P, MAAMER M y cols: Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population. *Osteoporos Int* 1997;7:439-43

CHARLES P, ERICKSEN EF, HASLING C y COLS: Dermal, intestinal, and dermal obligatory losses of Ca^{2+} : relation to esophageal Ca^{2+} loss. *Am J Clin Nutr* 1991;54 Suppl 1:266S-73S

CHASE LR y AUBARCH GD: Parathyroid function and the renal excretion of 3,5-adenylic acid. *Proc Natl Acad Sci USA* 1967;74:3569-73

CHATTOPADHYAY N MITHALL A y BROWN EM: The calcium-sensing receptor: a window into the physiology and pathophysiology of mineral ion metabolism. *Endocr Rev* 1996;17:289-07

CHEN TL, HAUSCHKA PV, CABRALES S y cols: The effects of 1,25-dihydroxyvitamin D_3 and dexamethasone on rat osteoblast-like primary cell cultures: Receptor occupancy and functional expression patterns for three different bioresponses. *Endocrinology* 1986;250-9

CHENAUD M: Approche épidémiologique des infections à méningocoque de l'enfant dans le Nord-Pas-de-Calais. Thèse de Médecine, Lille, 1984.

CHERNOW B, RAYNEY TG, GEORGES LP y cols: Iatrogenic hypophosphatemia: a metabolic consideration in critical care medicine. *Crit Care Med*, 1981;9:772-4

CHERNOW B, SMITH J, RAINEY TG y cols: Hypomagnesemia: Implications for the critical care specialist. *Crit Care Med*, 1982;10:193-6

CHERNOW B, ZALOGA G, McFADDEN E y cols: Hypocalcemia in critically ill patients. *Crit Care Med* 1982;10:848-51

CHERNOW B, BAYLINK DJ, WERDEGAL JF y cols: Decrease in serum immunoreactive PTH in rats and in parathyroid secretion in vitro by 1,25-dihydroxycholecalciferol. *J Clin Invest* 1985;56:668-78

CHERNOW B, ROA J, EGUIGUREN L y cols: Ultrafilterable Mg^{2+} concentrations in critically ill children. *Circ Shock* 1989;27:323-4

CHERNOW B: Calcium: Does it have a therapeutic role in the sepsis? *Crit Care Med* 1990;18:895.

CHESNEY PJ, DAVIS J, PURDY W y cols: Clinical manifestations of toxic shock syndrome. *JAMA* 1981;246:741-8

CHESNEY RW, HAMSTRA AJ, MAZESS RB y cols: Reduction in serum 1,25-dihydroxyvitamin D_3 in children receiving glucocorticoids. *Lancet* 1978;ii:123-5

CHESNEY RW, ROSEN JF, HAMSTRA AJ y cols: Serum 1,25-dihydroxyvitamin D levels in normal children and in vitamin D disorders. *Am J Dis Child* 1980;134:135-9

CHESNEY RW, ZIMMERMANN J, HAMSTRA AJ y cols: Vitamin D metabolite concentrations in vitamin D deficiency: are calcitriol levels normal? *Am J Dis Child* 1981;135:1025-8

CHESNEY RW, HAMSTRA AJ, MAZESS RB y cols: Circulating vitamin D metabolite concentrations in childhood renal diseases: Relationship to varying degrees of renal failure. *Kidney Int* 1982;21:65-9

CHESNEY RW, McCARRON DM, HADAD JG y cols: Pathogenetic mechanism of the hypocalcemia of the staphylococcal toxic shock syndrome. *J Lab Clin Med* 1983;101:576-9

CHESNEY RW: Phosphaturic syndromes. En: Gonik H (Ed). *Renal tubular disorders*. Dekker Inc 1985: 201

CHESNEY RW: Requirements and upper limits of vitamin D intake in the term neonate, infant and older child. *J Pediatr* 1990;116:159-66

CHESTER WL, ZALOGA GP, CHERNOW B: Phosphate problems in the critically ill patient. En: Geelhoed G, Chenow B (Eds): *Endocrine aspects of acute illness: Clinics in Critical Care Medicine*. NY. Churchill Livingstone 1985;5:205-216

CHEUNG WY, LYNCH TJ y WALLACE RV: An endogenous calcium dependent activator protein of brain adenylate cyclase: a cyclic nucleotide phosphodiesterase. *Adv Cyclic Nucleotide Res* 1978;9:233-51

CHEUNG WY: Calmodulin plays a pivotal role in cellular regulation. *Science* 1980;207:19-27

CHEUNG JY, BONVENTRE JV, MALIS CD y cols: Calcium and ischemic injury. *N Eng J Med* 1986;314:1670-6

CHIEN KR, ABRAMS J, SERRONI A y cols: Accelerated phospholipid degradation and associated membrane dysfunction in irreversible ischemic liver cell injury. *J Biol Chem* 1978;253:4809-17

CHOPRA D, JANSON P y SAWIN CT: Insensitivity to digoxin associated with hypocalcemia. *N Eng J Med* 1977;296:917-8

CHOREV M y ROSENBLAT M: Structure-function analysis of PTH and parathyroid hormone-related protein. En: Bilezikian JP (Ed). *The Parathyroids*. NY. Raven Press 1994;139-56

CLAYTON B: Table of normal values adjusted for age. En: *Pediatric Chemical Pathology*. London. Blackwell Scientific 1982:146

CLEGG HW, TODRES ID, MOYLAN FM y cols: Fulminant neonatal meningococemia. *Am J Dis Child* 1980;134:354-6

CLEMENS TL, ADAMS JS, HENDERSON SL y cols: Increased skin pigmentation reduces the capacity of skin to synthesize vitamin D_3 . *Lancet* 1982;1:74-6

CLEMENTS MR, JOHNSON L y FRASER DR: A new mechanism for induced vitamin D deficiency in calcium deprivation. *Nature* 1987;325:62-5

CLOUTIER M, GASCON M Y D'AMOUR P: Chronic adaptation of dog parathyroid function to a low Ca^{2+} , high- Na^{+} vitamin D -deficient diet. *J Bone Miner Res* 1992;7:1021-8

- COHEN J: Meningococcal disease as a model to evaluate novel antiseptic strategies. *Crit Care Med* 2000;28:64-7
- COLE HA, EBER SL, POELLING RE y cols: A dual mechanism for regulation of kidney phosphate transport by parathyroid hormone. *Am J Physiol* 1987;253:E221-5
- CONNOLLY M y NOAH N: Is group C meningococcal disease increasing in Europe? A report of surveillance of meningococcal infection in Europe 1993-6. *Epidemiol Infect* 1999;122:41-9
- COLSTON KW, MACKAY AG, JAMES SY y cols: EB 1089: a new vitamin D analogue that inhibits the growth of breast cancer cells in vivo and in vitro. *Biochem Pharmacol* 1992;44:2273-80
- CONDON JR, NASSIM JR, HILBE A y cols: Calcium and phosphorus metabolism in relation to lactose tolerance. *Lancet* 1970;1:1027-29
- CONNER WT y MINIALLY JA: Cerebral oedema in fatal meningococcaemia. *Lancet* 1980;1:967-9
- CONNOR TB, ROSEN BL, BLEAUSTEIN MP y cols: Hypocalcemia precipitating congestive heart failure. *N Engl J Med* 1982;307:869-72
- COOKE RP, RJIORDAN Y, JONES DM y cols: Secondary cases of meningococcal infection among close family and household contacts in England and Wales. *Br Med J* 1989;298:555-8
- COOPER CW, SCHWESINGER WH, MAHGOUB AM y cols: Thyrocalcitonin stimulation of secretion by pentagastrin. *Science* 1971;172:1238-41
- COOPER CW, BOROWSKY SA, FARREL PE y cols: Effects of the calcium channel activator BAY-K-8644 on in vitro secretion of calcitonin and PTH. *Endocrinology* 1986;118:545-9
- COOPER DJ, WALLEY PM, DODEK PM y cols: Plasma ionized calcium and blood lactate concentrations are inversely associated in human lactic acidosis. *Intens Care Med* 1992;18:286-9
- COPP DH, CAMERON EC, CHENEY B y cols: Evidence for calcitonin a new hormone from the parathyroid which lowers blood calcium. *Endocrinology* 1962;70:638-42
- COSTANZO LS y WINDHAGER EE: Calcium and sodium transport by the distal convoluted tubule of the rat. *Am J Physiol* 1978;235(5):F492-506
- COSTANZO LS y WINDHAGER EE: Effects of PTH, ADH, and cyclic AMP on distal tubular Ca^{++} and Na^{+} reabsorption. *Am J Physiol* 1980;239:F478-85
- COUNTS SJ, BAYLINK DJ, SHEN FH y cols: Vitamin D intoxication in anephric child. *Ann Intern Med* 1975;82:196-200
- CRADDOCK PR, YAWATA Y, VANSANTEM L y cols: Acquired phagocyte dysfunction. A complication of the hypophosphatemia of parenteral hyperalimentation. *New Eng J Med* 1974;275:1405-8
- CRAKE T y POOLE-WILSON P: Evidence that calcium influx on reoxygenation is not due to cell membrane disruption in the isolated rabbit heart. *J Mol Cell Cardiol* 1986;18(Suppl 4):31-6
- CRONIN L, COOK DJ, CARLET J y cols: Corticosteroids for sepsis: A critical appraisal and meta-analysis of the literature. *Crit Care Med* 1995;23:1430-9
- CROWELL JA Jr, COOPER CW, TOVERUD SU y cols: Influence of vitamin D on parathyroid hormone-induced adenosine 3',5'-monophosphate production by bone cells isolated from rat calvarie. *Endocrinology* 1981;109:1715-2
- CSAKY TC, PRACHNAMBOLI K, EISEMAN B y cols: The effect of digital on the renal tubular transport of glucose in normal and heartless dogs. *J Pharmacol Exp Ther* 1964;150:275-9
- CUNNION R y PARRILLO JE: Myocardial dysfunction in sepsis. *Crit Care Clin* 1990;5:99-131
- CURRY OB, BASTEN JF, FRANCIS MJ y cols: Calcium uptake by sarcoplasmic reticulum of muscle from vitamin D-deficient rabbits. *Nature* 1974;249:83-4
- DAGNELIE PC, VERGOTE F, VAN STAVEREN WA y cols: High prevalence of rickets in infants on macrobiotic diets. *Am J Clin Nutr* 1990;51:202-8.
- DAILY WH, TONNESEN AS y ALLEN SJ: Hypophosphatemia, incidence, etiology and prevention in the trauma patient. *Crit Care Med* 1990;18:1210-4
- DALTON H: Procalcitonin: A predictor lung injury attributable to sepsis? *Crit Care Med* 1999;27:2304-5
- DAMBACHER MA, FISCHER JA, HUNZINKER WH y cols: Distribution of circulating immunoreactive components of PTH in normal subjects and in patients with primary and secondary hyperparathyroidism: The role of the kidney and of serum calcium concentration. *Clin Sci* 1979;57:435
- D'AMOUR P, LABELLE F, LECAVALIER L y cols: Influence of serum calcium concentration on circulating molecular forms of PTH in three species. *Am J Physiol* 1986;251:E680
- D'AMOUR P, PALARDY J, BAHALI G y cols: The modulation of circulating PTH immunoheterogeneity in man by ionized calcium concentration. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;74:525-32
- DARMSTADT GL: Acute infectious purpura fulminans: Pathogenesis and medical management. *Pediatr Dermatol* 1998;15:169-83
- DARNIS F, KNAB A, OPOLO P y cols: Les troubles du métabolisme phosphocalcique au cours de hépatites fulminantes avec coma. *Ann Med Intern* 1978;129:249-53
- DAVIES PS, BATES CJ, COLE TJ y cols: Vitamin D: Seasonal and regional differences in preschool children in Great Britain. *Eur J Clin Nutr* 1999;53:195-8
- DAWSON-HUGHES B, HARRIS SS, KRALL EA y cols: Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older. *New Eng J Med* 1997;337:670-6

- DeFeo TT y MORGAN KG: Calcium-force relationships as detected with aequorin in two different vascular smooth muscles of the ferret. *J Physiol* 1985;369:269-82
- DeFRONZO RA, GOLDBERG M y AGUS ZS: The effects of glucosa and insulin on renal electrolyte transport. *J Clin Invest* 1976;58:83-90
- DeKLEJIN ED, HAZELZET JA, KORNELISSE RF y cols: Pathophysiology of meningococcal sepsis in children. *Eur J Pediatr* 1998;157:869-80
- De LA OLIVA P, GARCIA S, DORAO P y cols: Hipofosforemia severa y coma con focalidad neurológica en un lactante. *An Esp Pediatr* 1988;28:371-2
- DeLUCA HF: Vitamin D metabolism. *Clin Endocrinol* 1977;7:1S-7S
- DeLUCA HF: Vitamin D metabolism and function. *Arch Inter Med* 1978;138:836
- DeLUCA HF y SCHNOES HK: Vitamin D: Recent advances. *Ann Rev Biochem* 1983;52:411-39
- DeLUCA HF: The vitamin D story: A collaborative effort of basic science and clinical medicine. *Fed Proc Am Soc Exper Biol* 1988;2:224-36
- DeROUFFIGNAC C y QUAMME GA: Renal Mg^{2+} handling and its hormonal control. *Physiol Rev* 1994;74:305-22
- DeVICTOR A, CHECOURY Y, FRIES F y cols: Prévention des nécroses distales au cours du Purpura Fulminans. Intérêt du nitroprussiate de sodium et de l'uroquinase. *Arch Fr Pediatr* 1980;37:421-2
- DeWALS P, HERTOGHE L, BORLÉE L y cols: Meningococcal disease in Belgium. Secondary attack rate household, day-care nursery and pre-elementary school contacts. *J Infect* 1981;3(Suppl):53-61
- VILLA ALCAZAR E: Hipercalciuria idiopática en la infancia. Metodología diagnóstica. Tesina UAM 1986
- DELINGER JK, NAHRWOLG ML, GIBBS PS y cols: Hypocalcemia during rapid blood transfusion in anesthetized man. *Br J Anaesth* 1976;48:995-9
- DELMEZ JA, TINDIRA C, GROOMS P y cols: Parathyroid hormone suppression by intravenous 1,25-dihydroxyvitamin D: A role for increases sensitivity to calcium. *J Clin Invest* 1989; 83:1349-55.
- DELVIN EE, RICHARD P, DESBARATS M y cols: Cultured osteoblast from normal and hypophosphatemic: Calcitriol receptors and biological response to the hormone. *Bone* 1990;11:87-94
- DEMERS B, SIMOR AE, VELLEND H y cols: Severe invasive group A streptococcal infections in Ontario, Canada: 1987-1991. *Clin Infect Dis* 1993;16:792-800
- DEMPSTER DW, COSMAN F, PARISIEN M y cols: Anabolic actions of PTH on bone. *Endocrine Rev* 1993;14:690-9
- DENDA M, FINCH J, BROWN AJ y cols: 1,25-Dihydroxy-vitamin D and 22-oxacalcitriol prevent the decrease in vitamin D receptor content in the parathyroid gland of uremic rats. *Kidney Int* 1996;50:34-9
- DENNERT G: Mechanism of cell mediated cytotoxicity by natural killer cells. *Surv Synth Path Res* 1985;4:69-4
- DENNIS V, BELLO-REUSS E y ROBINSON R: Response of phosphate transport to parathyroid hormone in segments of rabbit nephron. *Am J Physiol* 1977;233:F29-F38
- DERKX B, WITTES J, McLOSKEY R y cols: Randomized placebo controlled trial of HA-1A human monoclonal antibody to endotoxin, in children with meningococcal septic shock. *Clin Infect Dis* 1999;28:770-7
- DESAI TK, CARLSON RW y GEHEB MA: Hypocalcemia and hypophosphatemia in acutely ill patients. *Crit Care Clin* 1987 - a-;5:927-41
- DESAI TK, CARLSON RW y GEHEB MA: Parathyroid-vitamin D axis in critically ill patients with unexplained hypocalcemia. *Kidney Int* 1987 - b-;32(suppl 22):S225-8
- DESAI TK, CARLSON RW, THILL-BAHAZORIAN M y cols: A direct relationship between ionized calcium and arterial pressure among patients in an intensive care unit. *Crit Care Med* 1988;16:578-82
- DESAI TK, CARLSON RW y GEHEB MA: Prevalence and clinical implications of hypocalcemia in acutely ill patients in a medical intensive care setting. *Am J Med* 1988;209:214
- DETSKY AS: Complete heart block in meningococemia. *Ann Emerg Med* 1983;12:391-2
- DETTLEBACH MA, DEFTOS LJ y STEWART AF: Intraperitoneal free fatty acids induce severe hypocalcemia in rats: a model for the hypocalcemia of pancreatitis. *J Bone Miner Res* 1990;5:1249-55
- DINARELLO CA: Interleukin-1. *Rev Infect Dis* 1984;6(1):51-95
- DIPOLO R y BEAUGE L: The effect of pH on Ca^{2+} extrusion mechanisms in dialyzed squid axons. *Biochim Biophys Acta* 1982;688:327-45
- DOCIO S, RIANCHO JA, PEREZ A y cols: Seasonal deficiency of vitamin D in children a potential target of osteoporosis preventing strategies. *J Bone Miner Res* 1998;13:544-8
- DOEPFNER WE Y BRINER U: Calcitonin and gastric secretion. In: Peckle A (Ed). *Calcitonin* 1980 Proc Int Symp Milan 1980. Excerpta Medica, Int Cong Ser 1981;540:123-35
- DOLLBERG S, NACHUM Z, KLAR A y cols: *Haemophilus influenzae* type b purpura fulminans treated with hyperbaric oxygen. *J Infect* 1992;25:197-200
- DOUSA TP, KEMPSON SA y SHAH SV: Adaptive changes in renal cortical brush border membrane. *Adv Exp Med Biol* 1980;128:69-76

- DRAPKIN MS, WISCH JS, GELFAND JA y cols:** Plasmapheresis for fulminant meningococemia. *Pediatr Infect Dis J* 1989;8:399-400
- DROP LJ y LAVER M:** Low plasma ionized calcium and response to calcium therapy in critically ill man. *Anesthesiology* 1975;43:300-6
- DROP LJ, GEFFIN GA, O'KEEFE DD y cols:** Left ventricular performance during sustained hypo and hypercalcemia. *Surg Forum* 1978;29:259-61
- DROP LJ y SCIDEGER D:** Plasma ionized calcium concentration. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1980;79:425-31
- DROP LJ, GEFFIN GA, O'KEEFE DD y cols:** Relationship between ionized calcium concentration and ventricular pump performance in the dog under hemodynamically controlled conditions. *Am J Cardiol* 1981;47:1041-51
- DROP LJ:** Ionized calcium, the heart, and hemodynamic function. *Anesth Analg* 1985;64:432-8
- DUFFY W, NROTHAPALLI R, SUKI W y cols:** Microinjection study of renal tubular calcium absorption in the cronicall phosphate-depleted rat, abstracted. *Clin Res* 1982;30:446
- DUGAS B, DELFRAISSY JF, CALEDA A y cols:** Activation and infection of B cells by Epstein-Barr virus: Role of calcium mobilization and protein kinase C translocation. *Nature* 1985;315:147-9
- DUHAMEL JF, ZEGHOUD F, SEMPÉ M y cols:** Prophylaxie de la carence en vitamine D chez l'adolescent et le préadolescent. Étude interventionnelle multicentrique sur les effets biologiques d'un apport répété de 100.000 UI de vitamine D₃. *Arch Pédiatr* 2000;7:140-53
- DUNCAN JS y RAMSAY LE:** Widespread bone infarction complicating meningococcal septicemia and disseminated intravascular coagulation. *Br Med J* 1984;288:111-2
- DUNCAN A:** New therapies for severe meningococcal disease but better outcomes?. *Lancet* 1997;350:1565-6
- DUNLAY R, RODRIGUEZ M, FELSENFELD A y cols:** Direct inhibitory effect of calcitriol on parathyroid function (sigmoidal curve) in dialysis patients. *Kidney Int* 1989;36:1093-8
- DUPLECHIN RY, NADKARNI M y SCHWARTZ RP:** Hypocalcemic tetany in a toddler with undiagnosed rickets. *Ann Emerg Med* 1999;34:399-402.
- DUPRET JM, BRUN P, PERRET C y cols:** Transcriptional and posttranscriptional regulation of vitamin D-dependent calcium-binding protein gene expression in the rat duodenum by 1,25-dihydroxycholecalciferol. *J Biol Chem* 1987;262:16533-7
- DUSO A, BROWN A y STATOPOLSKY E:** Extrarenal production of calcitriol. *Sem Nephrol* 1994;14:144-5.
- EASTWOOD JB, DeWARDNER HE, GRAY RW y cols:** Normal plasma 1,25 (OH) VD concentrations in nutritional osteomalacia. *Lancet* 1979;1:1377-8
- EBASHI S, MIKAWA T, HIRATA M y cols:** The regulatory role of calcium in muscle. *Ann NY Acad Sci* 1978;307:451-61
- EASTELL R y HEAT H:** The hypocalcemic states: Their differential diagnosis and management. En: Coe FL y Flavius MJ (Eds): Disorders of Bone and Mineral metabolism. NY. Raven Press 1992:571-85
- EASTWOOD JB, HARRIS E, STAMP TCB y cols:** Vitamin-D deficiency in the osteomalacia of chronic renal failure. *Lancet* 1976;1209-11
- EDWARDS MS y BAKER CJ:** Complications and sequelae of meningococcal infections in children. *Pediatrics* 1991;99:540-45
- EISMAN JE, KREAM BE, HAMSTRA AJ y DeLUCA HF:** 1,25-dihydroxyvitamin D in biological fluids: a simplified and sensitive assay. *Science* 1976;193:1021-3
- EISMAN JA, BARKLA DH y TUTTON PJ:** Suppression of in vivo growth of human cancer solid tumor xenografts by 1,25-dihydroxyvitamin D₃. *Cancer Res Commun* 1986; 139:1292-8
- EL-HAJJ FULEJAN G, SEIFTE J, SCOTT J y cols:** Calcium-regulated renal calcium handling in healthy men: relationship to sodium handling. *J Endocrinol Metab* 1998;83:2366-72
- ELION G y RAISZ LG:** Comparison of the effects of stimulators and inhibitors of resorption on the release of lysosomal enzymes and radioactive calcium from fetal bone in organ cultures. *Endocrinology* 1978;202:1969-5
- ELISAF M, THEODOROU J, PAPPAS H y cols:** Acid-base and electrolyte abnormalities in febrile patients with bacteremia. *Eur J Med* 1993;2:404-7
- ELLISON RT, KOHLER PF, CURD JG y cols:** Prevalence of congenital or acquired complement deficiency in patients with sporadic meningococcal disease. *N Eng J Med* 1983;308:913-6
- ELMGREEN J, TOUGAARD L, LETH A y CHRISTENSEN MS:** Elevated serum PTH concentration during treatment with high ceiling diuretics. *Eur J Clin Pharmacol* 1980; 18:363
- EMPARANZA JI, ALDAMIZ L, PEREZ-YARZA EG y cols:** Prognostic score in acute meningococemia. *Crit Care Med* 1988;16:168-9
- ENDRES DB, MORGAN CH, GARRY PJ y OMDAHL JL:** Age-related changes in immunoreactive PTH and its biological action men and women. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 65:724
- ENDRES DB, VILLANUEVA R, SHARP CF y SINGER FR:** Measurement of parathyroid hormone. *Endocrinol Metab Clin N Am* 1989;18:611-29
- ENGUIG A, CORSINO R, CONCHA A y cols:** Comparison of procalcitonin with C-reactive protein and serum amyloid for the early diagnosis of bacterial sepsis in critically ill neonates and children. *Intensive Care Med* 2001;27:211-5
- ENRIQUEZ G, LUCAYA P, DOMINGUEZ P y cols:** Diagnóstico de la hemorragia suprarrenal en pacientes con sepsis meningocócica fulminante. *Acta Pediatr Scand (Ed. Española)* 1991;7:178-80
- ERDMAN E y REUSCHEL J:** Calcium for resuscitation?. *Br J Anaesth* 1991;67:178-84

ERIKSEN S, SORESENSEN B, BRAHE N y cols: Haemodynamic effects of Cl_2Ca administration intravenously to patients with and without cardiac disease during neuroleptoanaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 1983;27:13-7

ERIKSEN EF, COLBARD DS, BERG NJ y cols: Evidence of estrogen receptors in normal human osteoblast-like cells. *Science* 1988;241:84-6

EXLEY A, COHEN J, BUURMAN W y cols: Monoclonal antibody to TNF in severe septic shock. *Lancet* 1990;335:1275-7

FAUST SN, LEVIN M, HARRISON OB y cols: Dysfunction of endothelial protein C activation in severe meningococcal sepsis. *N Engl J Med* 2001;345:408-15.

FAVUS MJ, KATHALIA SC y COE FL: Kinetic characteristics of calcium absorption and secretion by rat colon. *Am J Physiol* 1981;240:G350-4

FAVUS MJ: Intestinal calcium transport. En: Coe FL (Ed). *Hypercalcemic states*. Grune & Stratton 1984:37-63

FAVUS MJ, BERELOWITZ M, COE FL: Effects of somatostatin on intestinal calcium transport in the rat. *Am J Physiol* 1985;248:G147-57

FEINSTEIN MB, HALENDA SP y ZAVOICO GB: Calcium and platelet function. En: Marme D (Ed). *Calcium and cell physiology*. Berlin. Springer-Verlag 1985:345-76

FELDMAN KW, MARCUSE EK, SPRINGER DA: Nutritional rickets. *Am Fam Physician* 1990;42:1311-8

FELNER EI, MARKS JF y GERMARK JA: A variation in vitamin D deficiency in children. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2001;14:203-6

FELSENFELD AJ, DREZNER MK y LLACH F: Hypercalcemia and elevated calcitriol in a maintenance dialysis patient with tuberculosis. *Ach Inter Med* 1986;146:1941-5

FELSENFELD AJ y RODRIGUEZ M: Phosphorus, regulation of plasma calcium, and secondary hyperparathyroidism: A Hypothesis to integrate a historical and modern perspective. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:878-90

FERNANDEZ GONZALEZ M, GARCIA MUÑOZ T, VELASCO DIAZ L y cols: Petequias en la infancia: un síntoma preocupante. *An Esp Pediatr* 1990;32:314-6

FERNANDEZ EPIFANIO JL, MONTES MARTINEZ I, AGULLA BUDIÑO A y cols: Epidemia de infección meningocócica por serogrupo C. *An Esp Pediatr* 1994;40:27-8

FLIEN C, KUIJPER E, HANNEMA A y cols: Complement deficiencies in patients over ten years old with meningococcal disease due to uncommon serogroups. *Lancet* 1989;ii:585-8

FINE N, BINDERMAN I y SONJEN D: Autoradiographic localization of $24\text{R},25\text{-dihydroxyvitamin D}_3$ in epiphyseal cartilage. *Bone* 1985;6:99-104

FISKUM G y LEHNIGER AL: Mitochondrial regulation of intracellular calcium. En: Cheung WY (Ed). *Calcium and cell function*. Vol II. NY. Academic Press 1982: 39-80

FOMON S: *Infant Nutrition*. 2nd ed. WB Saunders 1974

FORBES GB: Calcium accumulation by the human fetus. *Pediatrics* 1976;57:976-82

FORBES GB y WOODRUFF CW: *Pediatric Nutrition Handbook*. Elk Grove, Ill: Committee on Nutrition. American Academy of Pediatrics. 1985:350-6

FORTE LR, LANGEUTTIG SG, POELING RE y cols: Renal parathyroid hormone receptors in the chick: down regulation in secondary hyperparathyroid animal models. *Am J Physiol* 1982;242:E154-3

FOURNIER C, GEPNER P, SADOUC MB y cols: In vivo beneficial effects of ciclosporina A and $1,25\text{-dihydroxyvitamin D}_3$ on the induction of experimental autoimmune thyroiditis. *Clin Immunol Immunopathol* 1990;54:53-63

FOURNIER A, FARDELONE P, ACHARD JM y cols: Importance of vitamin D repletion in uremia. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:819-23

FRASER DR: Regulation of the metabolism of vitamin D. *Physiol Rev* 1980;60:511-5

FRASER DR: Biochemical and clinical aspects of vitamin D function. *Br Med Bull* 1981;37:37-42

FREITAG J, MARTIN KJ, HRUSKA K y cols: Impaired parathyroid hormone metabolism in patients with chronic renal failure. *N Eng J Med* 1978;298:29-2

FRIEDMAN PA, FIGUEIREDO JF, MAAK T y cols: Sodium-Calcium interactions in the renal proximal convoluted tubule of the rabbit. *Am J Physiol* 1981;240:F 558-68

FRIEDMAN PA y GESEK FA: Vitamin D accelerates PTH-dependent calcium transport in distal convoluted tubule cells. *Am J Physiol* 1993;265:300-8

FRIEDMAN PA y GESEK FA: Cellular calcium transport in renal epithelial. Measurement, mechanisms and regulation. *Physiol Rev* 1995;75:429-71

FRIEDERISCHEN C: Nebennierenapoplexie bei kleinen Kindern. *Jahrb Kinderh* 1918;87:109-13

FRIENLANDER G y AMIEL C: Cellular mode of action of PTH. *Adv Nephrol Necker Hosp* 1994;23P:265-79

FRIZZELL RA y SCHUTZ SC: Ionic conductances of extracellular shunt pathway in rabbit ileum. *J Gen Physiol* 1972;59:318-46

FUKUDA, N, TANAKA H, TOMINAGA y cols: Decreased $1,25\text{-dihydroxyvitamin D}_3$ receptor density is associated with a more severe form of parathyroid hyperplasia y chronic uremic patients. *J Clin Invest* 1993;92:1436-43

FULLMER CS: Intestinal calcium absorption: calcium entry. *J Nutr* 1992;122:644-50

GALLAGHER JC: The absorption of calcium in health and disease. En: Anghileri LJ, Tuffet-Anghileri (Eds). *The role of calcium in biological systems*. Vol II. Boca Ratón. CRC Press. 1982:147-69

- GALLAGHER JD, GELLER EA, MOORE RA y cols: Hemodynamic effects of calcium chloride in adults with regurgitant valve lesions. *Anesth Analg* 1984;63:723-8
- GALLARDO J, FARDELLA P, PUMARINO H y cols: Niveles de calcio plasmático en pacientes críticos con y sin sepsis. *Rev Med Chil* 1991;119:262-6
- GALLOP PM, LIAN JB y HAUSCHRA PV: Carboxylated calcium-binding proteins and vitamin K. *N Eng J Med* 1980;302:1460-6
- GANOTE CE y HUNPRHEY SM: Effects of anoxic or oxygenated reperfusion in globally ischemic, isovolemic, perfused rat hearts. *Am J Pathol* 1985;120:129-45
- GANNAGE-YARED MH, TOHME A y HALABY G: Hipovitaminosis D: A major worldwide public health problem. *Presse Med* 2001;30:653-8
- GAPSTUR SM, HOMMA S y DOUSA TP: cAMP-binding proteins in medullary tubules from rat kidney: Effect of ADH. *Am J Physiol*, 1988;255:F292
- GARABEDIAN M, DuBIUS MB, CORBOL MT y cols: Vitamin D and cartilage I. In vitro metabolism of 25-hydroxyvitamin D in postmenopausal osteoporosis. *Clin Res* 1977;26:580A
- GARABEDIAN M, VAINSEL M, MALLET E y cols: Circulating vitamin D metabolite concentrations in children with nutritional rickets. *J Pediatr* 1983;103:381-6
- GARABEDIAN M: Vitamin D. En: Kuntz D. (Ed). *Maladies Métaboliques Osseuses de l'Adulte*. Paris. Flammarion Médecine Sciences 1996:159-73
- GARCIA MUÑOZ MT, ESPINOSA PEREZ J, FRANGANILLO FERNANDEZ A y cols: Tratamiento antibiótico previo en la infección meningocócica. *An Esp Pediatr* 1986;24:213-6
- GARCIA PEREZ J: Correlaciones clínico-terapéuticas en la sepsis meningocócica. Tesis doctoral. Universidad Autónoma de Madrid. Facultad de Medicina. 1990
- GARRET JE, TAMIR H, KIFOR O y cols: Calcitonin-secreting cells of the thyroid express an extracellular calcium receptor gene. *Endocrinology* 1995;136:5202-11
- GARRET JA, CAPUANO I, HAMMERLAND L y cols: Molecular cloning and functional expression of human parathyroid calcium receptor cDNAs. *J Biol Chem* 1995;270:1219-25
- GASCON - BARRIE S, PETIT JL, ETHIER C y cols: Hypocalcemia modifies the intracellular calcium response to the alpha 1-adrenergic agent phenylephrine in rat hepatocytes. *Cell Calcium* 1997;22:343-56
- GAUTHIER B, TRACHTMAN H, DI CARMINE F y cols: Hypocalcemia and hypercalcitoninemia in critically ill children. *Crit Care Med* 1990;18:1215-9
- GHAZALI A, FARDELLONE P, PRUNA A y cols: Low plasma 25OH vitamin D: a mayor risk factor for hyperparathyroidism and Looser's zone, independent of calcitriol. *Kidney Int* 1999;34:320-4
- GEKLE D, STRODER J y ROSTOCK D: The effect of vitamin D on renal inorganic phosphate reabsorption of normal rats, parathyroidectomized rats and rats with rickets. *Ped Res* 1977;5:40-52
- GENDREL D, RAYMOND J, ASSICOT M y cols: Measurement of procalcitonin levels in children with bacterial or viral meningitis. *Clin Infect Dis* 1997;24:1240-2
- GESSNER BD, DeSCHWEINITZ E, PETERSEN HM y cols: Nutritional rickets among breast-fed black and native children. *Alaska Med* 1977;39:72-4
- GESEK FA, FRIEDMAN PA: On the mechanisms of parathyroid hormone stimulation of calcium uptake by mouse distal convoluted tubule cells. *J Clin Invest* 1992;90:749-58
- GERTNER JM: Transtornos de la homeostasia de calcio y fósforo. *Clin Pediatr N Am* (Ed. Española) 1990;6:1501-25
- GIACIOIA GP y WAGNER HR: Q-T interval and blood calcium levels in newborn infants. *Pediatrics* 1978;61:877-82
- GINSBURG JN: Effect of glucose and free fatty acid on phosphate transport in dog kidney. *Am J Physiol* 1972;222:1153-6
- GINSBURG R, ESSERMAN LJ y BRISTON MR: Myocardial performance and extracellular ionized calcium in a severely failing heart. *Ann Intern Med* 1983;98:603-3
- GIRARDIN E, GRAU GE, DAYER JM y cols: Tumor necrosis factor and interleukin-1 in the serum of children with severe infectious purpura. *N Eng J Med* 1988;319:397-400
- GIROIR BP: Meningococemia as a model for testing the hypothesis of antiseptic therapies. *Crit Care Med* 2000;28:57-9
- GLAUSER MP, ZANETTI G, BRAUMGARTNER JG y cols: Septic shock: pathogenesis. *Lancet* 1991;338:732-6
- GLOTH FM, GUNDBERG CM, HOLLIS BW y cols: Vitamin D deficiency in homebound elderly persons. *JAMA* 1995;274:1683-6
- GOEL KM, LOGAN RW, ARNEIL GC y cols: Florid and subclinical rickets among immigrant children in Glasgow. *Lancet* 1976;1:1141-5
- GOLDMANN AP, KERR SJ, BUTT W y cols: Extracorporeal support for intractable cardiorespiratory failure due to meningococcal disease. *Lancet* 1997;349:466-9
- GOMEZ PASCUAL A: Vitamina D y salud ósea. *Rev Esp Pediatr* 2001;57:333-43
- GOMEZ B, LABAY M, REYNES J y cols: Tetania hipocalémica por enema de fosfatos. *An Esp Pediatr* 1981;14:143-4
- GONZALEZ VICENT M, VALDMELSO SERNA A, CASADO FLORES J: Hipocalcemia y deformidades óseas en un lactante. *An Esp Pediatr* 1998;49:311-2
- GOODALL HB: Evaluation of buffy coat microscopy for the early diagnosis of bacteremia meningococcal septicemia. *J Clin Pathol* 1982;35:691-3

- GORR S, DEAN W, RADLEY T y cols:** Calcium-binding and aggregation properties of parathyroid secretory protein-I (chromogranin A). *Bone Miner* 1988;4:17-25
- GRAY TT, BRANNAN P, JUAN D y cols:** Ion transport changes during calcitonin-induced intestinal secretion in man. *Gastroenterology* 1976;71:392-8
- GRAY RW, WILZ DZ, CALDAS AE y LEMAN J:** The importance of phosphate in regulating plasma 1,25(OH)₂-vitamin D levels in humans: studies in healthy subjects, in calcium-stone formers and patients with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1977;45:299-6
- GRAY RW, CALDAS AE, WILZ DR y cols:** Metabolism and excretion of 3H-1,25(OH)₂-vitamin D₃ in healthy adults. *J Clin Endocrinol Metab* 1978;46:756-65
- GRAY TT, LOWE W y LESTER GE:** Vitamin D and pregnancy: the maternal-fetal metabolism of vitamin D. *Endocr Rev* 1981;2:264-74
- GREER FR, SEARCY JE, LEVIN RS y cols:** Bone mineral content and serum 25-hydroxyvitamin D concentration in breast-fed infants with and without supplemental vitamin D. *J Pediatr* 1981;98:696-701
- GREER FR, REEVE L, CHESNEY RW y cols:** Water-soluble vitamin D in human milk: A myth. *Pediatrics*. 1982;69:238
- GREER FR y MARSHALL S:** Bone mineral content, serum vitamin D metabolite, and ultraviolet B light exposure in infants fed human milk with and without vitamin D₂. *J Pediatr* 1989;114:204-12
- GRUBBS R y MAGUIRE M:** Magnesium as regulatory cation: Criteria and evaluation. *Magnesium* 1987;5:113-6
- GUILLEMAN J, CABROL S, ALLEMANDOU A y cols:** Vitamin D dependent seasonal variation of PTH in growing male adolescents. *Bone* 1995;17:513-6
- HABENER JF, KEMPER B, POTS JT JR:** Calcium-dependent intracellular degradation of parathyroid hormone: a possible mechanism for the regulation of hormone stores. *Endocrinology* 1975;97:431-41
- HABENER JF, ROSSENBLATT M, KEMPER B y cols:** Pre-parathyroid hormone: Amino acid sequence, chemical synthesis, and some biological studies of the precursor region. *Proc Natl Acad Sci USA* 1978;75:2616-20.
- HACKEL DB, MIKAM E y WHALEN G:** Effects of verapamil on heart and circulation in hemorrhagic shock in dogs. *Am J Physiol* 1981;241:1112-17
- HADDAD JG y BIRGE SJ:** Widespread specific binding of 25-hydroxycholecalciferol in rat tissues. *J Biol Chem* 1975;250:299-303
- HADDAD JG y WALGATE J:** 25-hydroxyvitamin D transport in human plasma. *J Biol Chem* 1976;251:4803-9
- HADDAD JG Jr:** Clinical aspects of the measurement of plasma vitamin D sterols and the vitamin D binding protein. En: *Coe FL, Favus MJ (Eds). Disorders of bone and mineral metabolism*. NY, Raven Press 1992:125-216.
- HADDAD JG; MATSOUKA LY; HILLIS BW y cols:** Human plasma transport of vitamin D after its endogenous synthesis. *J Clin Invest* 1993;91:2552-5
- HAGIWARA N, IRISAWA H y KAMEYAMA M:** Contribution of two types of calcium currents to the pacemaker potential of rabbit sinoatrial cells. *J Physiol* 1988;395:233-53
- HAHN TJ, SQUIRES AE, HALSTEAD RL y STROMINGER DB:** Reduced serum 25-hydroxyvitamin D concentration and disorder mineral metabolism in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr* 1979;94:38-42
- HAHN TJ, HALSTEAD LR y BARAN DT:** Effects of short-term glucocorticoid administration on intestinal calcium absorption and circulating vitamin D metabolite concentrations in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1980;52:111-6
- HALTERMAN JS y SMITH SA:** Hypocalcemia and stridor: an unusual presentation of vitamin D-deficient rickets. *J Emerg Med* 1998;16:41-3
- HAMMES M, DEMORY A y SPRAGUE SM:** Hypocalcemia in end-stage renal disease: A consequence of spontaneous parathyroid gland infarction. *Am J Kidney Dis* 1994;24:519-22
- HAMMERMAN MR, HANSEN V y MORRISSEY JJ:** ADP-ribosylation of canine renal brush border membrane vesicle proteins in associated with decreased phosphate transport. *J Biol Chem* 1982;257:12380-6
- HAMMERMAN MR:** Phosphate transport along renal proximal tubular cell membranes. *Am J Physiol* 1986;251:F385-9
- HANLEY DA y AYER LM:** Calcium-dependent release of carboxyl-terminal fragments of parathyroid hormone by hyperplastic human parathyroid tissue in vitro. *J Clin Endocrinol Metab* 1986;63:1075
- HARAMATI A, HAAS JA y KNOX FG:** Adaptation of deep and superficial nephrons to changes in dietary phosphate intake. *Am J Physiol* 1983;244:F265
- HARRIGAN C, LUCAS CE y LEDGERWOOD AM:** Significance of hypocalcemia following hypovolemic shock. *J Trauma* 1983;18:402-15
- HASIZUME Y, WAGURI S, WATANABE T y cols:** Cysteine proteinases in rat parathyroid cells with special reference to their correlation with parathyroid hormone (PTH) in storage granules. *J Histochem Cytochem* 1993;41:273-82
- HASPEL K, WILLIAMS M, ANDREI A y cols:** Parathyroid hormone: Identification of a new stress hormone in humans. *Crit Care Med* 1990;18:S195
- HATHERILL M, TIBBY SM, SYKES K y cols:** Diagnostic markers of infection: comparison of procalcitonin with C reactive protein and leucocyte count. *Arch Dis Child* 1999;81:417-21
- HAUG CJ, AUKRUST P, HAUG E y cols:** Severe deficiency of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ in human immunodeficiency virus infection: association with immunological hyperactivity and only minor changes in calcium homeostasis. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:38328

- HAUSCHKA PV, LIAN JB y GALLOP PM: Direct identification of the calcium-binding amino acid gamma-carboxyglutamate in mineralized tissue. *Proc Natl Acad Sci USA* 1975;72:3925-9
- HAUSSLER MR, BURSAC KM, BONE H y cols: Increased circulating 1,25-dihydroxyvitamin D₃ in patients with primary hypoparathyroidism, abstracted. *Clin Res* 1975;23:322
- HAUSSLER MR, BAYLINK D, HUGES MR y cols: The assay of 1,25(OH)₂ vitamin D₃: physiologic and pathologic modulation of circulating hormone levels. *Clin Endocr* 1976;5:151S-65S
- HAUSSLER MR: Vitamin D receptors: nature and function. *Annu Rev Nutr* 1986;6:527-62
- HAUSSLER MR, HAUSSLER CA, JURUTK PW y cols: The vitamin D hormone and its nuclear receptor: molecular actions and diseases states. *J Endocrinol* 1997;154:S57-S73
- HAUSSLER MR, WHITFIELD GK, HAUSSLER CA y cols: The nuclear vitamin D receptor: biological molecular and molecular regulatory properties revealed. *J Bone Miner Res* 1998;13:325-49
- HAVENS PL, GARLAND JS, BROOK MM y cols: Trends in mortality in children hospitalized with meningococcal infections, 1957 to 1987. *Pediatr Infect Dis* 1989;8:8-11
- HAWA NS, O'RIORDAN JHL y FARROW SM: Binding of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ receptors to the 5'-flanking region of the bovine parathyroid hormone gene. *Endocrinology* 1994;142:53-60
- HAYWARD I, STEIN MT, GIBSON ML: Nutritional rickets in San Diego. *Am J Dis Child* 1987;41:1060-2
- HEANEY RP, WEABER CM y RECKER RR: Calcium absorbability from spinach. *Am J Clin Nutr* 1988;47:707-9
- HEANEY RP, WEABER CM y FITZSIMMONS ML: Soybean phytate content: effect on calcium absorption. *Am J Clin Nutr* 1991;53:741-4
- HEANEY RP, BARGER-LUX MJ, DOWELL S y cols: Calcium absorptive effects of vitamin D and its major metabolites. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:4111-6
- HEATH H III: Provocative test of parathyroid and C function in adrenalectomized and chemically sympathectomized rats. *Endocrinology* 1980;107:977-81
- HECKMAN BA y WALSH JH: Hypernatremia complicating sodium sulfate therapy for hypercalcemia crisis *N Engl J Med* 1967;276:1082-3
- HEDESKOV CJ: Mechanism of glucose-induced insulin secretion. *Physiol Rev* 1980;60:422-509
- HEERSCHJE JN, MARCUS R y AUBARCH GD: Calcitonin and the formation of 3',5'-AMP in bone and kidney. *Endocrinology* 1974;94:241-7
- HEIDBRETER E, NAUJOKS H, BROSA A y cols: Parathyroid hormone secretion and serum calcium concentration: a deterministic view of its regulation. *Horm Metab Res* 1995;27:244-50
- HEIMBERG KW, MATTEWS C y RITZ E: Ca⁺⁺ transport of sarcoplasmic reticulum during experimental uremia. *Calcif Tiss Res* 1976;21(suppl):53-8
- HELLEBOSTAD M, MARKESTAD T y SEEGER HALVORSEN K: Vitamin D deficiency rickets and vitamin B12 deficiency in vegetarian children. *Acta Paediatr Scand* 1985;74:205-10
- HENRICH WL, HUNT JM y NIXON JV: Increased ionized calcium and left ventricular contractility during hemodialysis. *N Engl J Med* 1984;310:19-23
- HENRY HL, MIDGETT RJ y NORMAN AW: Regulation of 25-hydroxyvitamin D₃-1-hydroxylase in vivo. *J Biol Chem* 1974;249:7584-92
- HENRY HL y NORMAN A: Vitamin D: Metabolism and biological actions. *Annu Rev Nutr* 1984;4:493-20
- HENRY H: Vitamin D hydroxylase. *J Cell Biochem* 1992;49:4-9
- HENRY HL, NORMAN A: Metabolism of vitamin D. En: Coe FL, Favus MJ (Eds). *Disorders of bone and mineral metabolism*. NY, Raven Press 1992:149-62
- HENRY PD, SCHUCHLEIB R, BARDA LJ y cols: Effects of nifedipine on myocardial perfusion and ischemic injury in dogs. *Circ Res* 1978;43:372-80
- HERMAN J, DINARELLO CA, KEW MC y RABSON AR: The role of interleukin 1(IL 1) in tumor NK cell interactions: Correction of defective NK cell activity in cancer patients by treating target cells with IL1. *J Immun* 1985;135:2881-6
- HERMANS PW, HIBBERD ML, BOOY R y cols: 4G/5G promoter polymorphism in the plasminogen-activator-inhibitor-1 gene and outcome of meningococcal disease. *Lancet* 1999;556-60
- HESS ML, MAHANY TM y GREENFIELD LJ: Calcium channel blockers in shock. En: Lefer AM, Schurer W (Eds). *Molecular and cellular aspects of shock and trauma*. NY, Alan R Liss 1983:271-82
- HESS ML y GREENFIELD LJ: Calcium entry blockers: potential applications in shock. *Adv Shock Res* 1983;10:15-25
- HESS ML, WARNER MF, SMITH JM y cols: Improved myocardial hemodynamic and cellular function with calcium channel blockade (verapamil) during canine hemorrhagic shock. *Circ Shock* 1983;10:119-30
- HIBBERT ML, SUMIYA M, SUMMERFIELD JA y cols: Association of variants of the gene for manose-binding lectin with susceptibility to meningococcal disease. *Lancet* 1999;353:1049-53
- HYPPÖNEN E, LÄÄRÄ E, EUNANEN A y cols: Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: A birth-cohort study. *Lancet* 2001;358:1500-3
- HIRSCH PF, VOELKEL EF y MUNSON PL: Thyrocalcitonin hypocalcemic hypophosphatemic principle of the thyroid gland. *Science* 1964;146:412-3

- HOGSDON SF y HURLEY DL: Acquired hypophosphatemia. *Endocrinol Metab Clin N Am* 1993;22:397-99
- HODGSON SF y HURLEY D: Acquired hypophosphatemia. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2000;29:591-99
- HOLICK MF, KLEINER A, SCHNOES H y cols: 1,24,25-trihydroxyvitamin D₃. *J Biol Chem* 1973;248:6691-6
- HOLICK MF, SEMMLER EJ, SCHNOES H y cols: 1 alpha-hydroxy derivative of vitamin D₃: a highly potent analog of 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D₃. *Science* 1973;180:190-5
- HOLICK MF, BAXTER LA, SCHAUFROGEL PK y cols: Metabolism and biological activity of 24,25-dihydroxyvitamin D₃ in the chick. *J Biol Chem* 1976;251:397-92
- HOLICK MF, McLAUGHLIN JA, CLARK MB y cols: Photosynthesis of previtamin D₃ in human skin and the physiological consequences. *Science* 1980;210:203-5
- HOLICK MF: The cutaneous photosynthesis pre-vitamin D₃: A unique photoendocrine system. *J Invest Dermatol* 1981;76:51-3
- HOLICK MF, McLAUGHLIN JA y DOPPELT SH: Factors that influence the cutaneous photosynthesis of previtamin D₃. *Science* 1981;211:590-3
- HOLICK MF, KRANE SM y POTTS JT: Calcium, phosphorus, and bone metabolism. Calcium regulating hormones. En: Braunwald E, Isselbacher KJ, Petersdorf RG, y cols (Eds). *Harrison's Principles of Internal Medicine*. Ed II. NY. McGraw-Hill 1986:1857-70
- HOLICK M: Vitamin D and the kidney. *Kidney Int* 1987;32:912-8
- HOLICK MF, SMITH E y PINCUS S: Skin as the site of vitamin D synthesis and target tissue for 1,25-dihydroxyvitamin D₃: use of calcitriol (1,25 dihydroxyvitamin D₃) for treatment of psoriasis. *Arch Dermatol* 1987;123:1677-83
- HOLICK MF: The use and interpretation of assays for vitamin D and its metabolites. *J Nutr* 1990;120:1464-9
- HOLICK MF: Vitamin D: New horizons for the 21 st century. *Am J Clin Nutr* 1994;60:519-30
- HOLICK MF, RAY S, CHEN TC y cols: A parathyroid hormone antagonist stimulates epidermal proliferation and hair growth in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91:8014-16
- HOLICK MF: Noncalcemic actions of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ and clinical applications. *Bone* 1995;17:1079-115
- HOLICK MF: Vitamin D: Photobiology, metabolism, and clinical applications. En: DeGroot L, Besser H, Burger HG y cols (Eds). *Endocrinology*. Philadelphia. Saunders 1995;990:1013.
- HOLICK MF: Vitamin D: Photobiology, metabolism, mechanism of action, and clinical applications. En: Favus MJ (Ed). *Primer on the metabolic bone disease and disorders of mineral metabolism*. NY. Raven Press 1996:74-81
- HOLLIS B: Improved quantitation of vitamin D₂, vitamin D₃, 25-hydroxy-vitamin D₂ and hydroxyvitamin D₃, in human milk. *Analyt Biochem* 1985;131:211-9
- HOLLTROP ME y RAISZ LG: Comparison of effect of 1,25 dihydroxycholecalciferol, prostaglandin E₂ and osteoclast activating factor with parathyroid hormone on the ultrastructure of osteoclasts in cultured long bones of fetal rats. *Calcif Tissue Int* 1979;29:201-5
- HOLLTROP ME, COX KA, CLARK MB y cols: 1,25-dihydroxycholecalciferol stimulates osteoclasts in rat bones in the absence of parathyroid hormone. *Endocrinology* 1981;108:2293-301
- HOPPENER JWM, STEENBERGH PH, ZANDBERG J y cols: The second human calcitonin/GRF gene is located on chromosome 11. *Hum Genet* 1985;71:259-63
- HOPKINS RL y LEVINE SD: Severe pulmonary edema in meningococemia. *Clin Pediatr* 1983;22:452
- HORIUCHI H, NAGATA Y y KOMORIYA K: Protective effect of vitamin D₃ analogues on endotoxin shock in mice. *Agents Actions* 1991;33:343-8.
- HOTCHKISS RS y KARL IE: Calcium: A regulator of the inflammatory response in endotoxemia and sepsis. *New Horiz* 1996;4:58-71
- HOWARD GA, BOTTEMIERER BI, TURNER RT y cols: Parathyroid hormone stimulates bone formation and resorption in organ culture: Evidence for a coupling mechanism. *Proc Natl Acad Sci USA* 1981;78:3204
- HRUSKA KA, KORKOR A, MARTIN K y cols: Peripheral metabolism of intact parathyroid hormone: Role of the liver and kidney and the effect of chronic renal failure. *J Clin Invest* 1981;67:885-2
- HRUSKA KA y HAMMERMAN MR: Cyclic AMP dependent protein phosphorylation in canine renal brush border membrane vesicles is associated with decrease phosphate transport. *Clin Res* 1981;29: 554.
- HRUSKA K, KHALIFA S y HAMMERMAN M: Parathyroid hormone administration mimics the effects of phosphorylation of brush border membrane vesicles on phospholipid composition and calcium translocation, abstracted. *Clin Res* 1982; 30:451
- HRUSKA KA, MILLS S, KHALIFA S y cols: Phosphorylation of renal brush border membrane vesicles. Effect on calcium uptake and membrane content of polyphosphoinositides. *J Biol Chem* 1983; 258:2501-7
- HRUSKA KA y TEITELBAUM SL: Renal osteodystrophy. *N Engl J Med* 1995;333:166-74
- HUBERT B, WATER L, GARNERIN P y cols: Meningococcal disease and influenza-like syndrome: A new approach to and old question. *J Infect Dis* 1992;166:542-5
- HUGHES MR, BRUMBAUGH PF, HAUSSLER MR y cols: Regulation of serum 1,25-dihydroxy-vitamin D₃ by calcium and phosphate in the rat. *Science* 1975;190:578-80
- HUGHES MR, BAYLINK DJ, JONES PG, y cols: Radioligand receptor assay for 25-hydroxyvitamin D₃/D₂ and 1,25 dihydroxyvitamin D₃/D₂. *J Clin Invest* 1976;58:61-70

- HUGS MR, BAYLINK DJ, GONNERMAN WA y cols: Influence of dietary vitamin D₃ on the circulating concentration of its active metabolites in the chick and rat. *Endocrinology* 1977;100:799-06
- HURNICK BR y HRUSKA KA: Mechanism of stimulation of renal phosphate transport by 1,25 dihydroxycholecalciferol. *Biochem Biophys Acta* 1985;817:42-50
- HUWYLER R, BORN W, OHNHAUS EE y cols: Plasma kinetics and urinary excretion of exogenous human and salmon calcitonin in man. *Am J Physiol* 1979;236:E15-9
- HYAGLIN L, BURMAN LA y NILSSON M: High prevalence of hypophosphataemia amongst patients with infectious diseases. A retrospective study. *J Intern Med* 1999;246:45-52
- HYLANDER E, LADEFÖG K y JARNUM S: The importance of the colon in calcium absorption following small-intestinal resection. *Scand J Gastroenterol* 1980;15:55-60
- IHO S, TAKAHASHI T, KURA F y cols: The effect of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ on in vitro immunoglobulin production in human B cells. *J Immunol* 1986;236:4427-1
- IIDA K, SHINKI T, YAMAGUCHI A y cols: A Possible role of vitamin D receptors in regulating vitamin D activation in the kidney. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92:6112-6
- ILVES P, KIISKI T, SOOPOLD T y cols: Serum total magnesium and ionized calcium concentrations in asphyxiated term newborn infants with hypo-ischaemic encephalopathy. *Acta Paediatr* 2000;89:680-5
- IMAI M: Calcium transport across the rabbit thick ascending limb of Henle's loop perfused in vitro. *Pflügers Arch* 1978;374:255-63
- IMAI M: The connecting tubule: A functional subdivision of the rabbit distal nephron segments. *Kidney Int* 1979;15:346-56
- IMAI M: Effects of parathyroid hormone and N₆, O₂-bisubtyryl cyclic AMP on Ca²⁺ transport across the rabbit distal nephron segments perfused in vitro. *Pflügers Arch* 1981;390:145-51
- INOCENCIO AROCENA J, MORENA ARDO ML, PRADOS BUENO R y cols: Monoartritis de presentación tardía en el curso de una infección meningocócica en una niña de tres años. *An Esp Pediatr* 1988;29:259-60
- IRAZUZA J, JARREL J, PORTILLO A y COLS: Compared contralateral application of topical nitroglycerin on purpura fulminans. *W V Med J* 1998;94:29-30
- ISSACMAN SH, HEROMAN WM y LIGHTSEY AL: Purpura fulminans following late-onset group B β -hemolytic streptococcal sepsis. *Am J Dis Child*;1984;310:1237-43
- JAATELA M, ILVESMAKI V, VOUTILAINEN R y cols: Tumor necrosis factor as a potent inhibitor of adrenocorticotropin-induced cortisol production and steroidogenic P450 enzyme gene expression in cultured fetal adrenal cells *Endocrinology* 1991;128:623-9
- JACOB AL, LAINER D Jr, CANTERBURY J y cols: Reduction by cimetidine of serum parathyroid hormone levels in uremic patients. *N Engl J Med* 1980;302:671-5
- JACOB HS y AMSDEN T: Acute hemolytic anemia with rigid red cells in hypophosphatemia. *N Engl J med* 1971;285:1446-9
- JACOBS JW, GOODMAN RH, CHIN WW y cols: Calcitonin messenger RNA encodes multiple polypeptides in a single precursor. *Science* 1981;213:457-9
- JACOBS ML, DAGGET WM, CIVETTA JM y cols: Acute pancreatitis: Analysis of factors influencing survival. *Ann Surg* 1977;185:43-51
- JACOBS TP, SIRIS E, BILEZIKIAN JP y cols: Hypercalcemia of malignancy: treatment with intravenous dichloromethylene diphosphonate. *Ann Intern Med* 1981;94:312-6
- JACOBS RF, HSI S, WILSON CB y cols: Apparent meningococemia: clinical features of disease due to *Haemophilus Influenzae* and *Neisseria meningitidis*. *Pediatrics* 1983;72:469-72
- JACOBSON HR: Characteristics of volume reabsorption in rabbit superficial and juxtamedullary proximal convoluted tubules. *J Clin Invest* 1979;63:410-8
- JAYAKUMAR A, LIANG CT y SACKTOR B: Na⁺ gradient-dependent Ca²⁺ transport in rat renal cortex baso-lateral membrane vesicles, abstracted. *Fed Proc* 1982; 41:1366
- JOE EK, SCHUSSHEIM AE, LONGROIS D y cols: Regulation of cardiac myocyte contractile function by inducible nitric oxide synthase (iNOS): Mechanisms of contractile depression by nitric oxide. *J Mol Cell Cardiol* 1998;30:303-15
- JOHNSON W, GOLDSMITH RS, BEABUT JW y cols: Prevention and reversal of progressive secondary hyperparathyroidism in patients maintained by hemodialysis. *Am J Med* 1974; 56:827-1
- JONES G: Assay of vitamin D₂ and D₃ and 25-hydroxy vitamins D₂ and D₃ in human plasma by high-performance liquid chromatography. *Clin Chem* 1978;24:287-0
- JOOSTEN KF, KLEIJN, ED, WESTERTEP M y cols: Endocrine and metabolic responses in children with meningococcal sepsis: Striking differences between survivors and non survivors. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3746-53
- JUBIZ W, HAUSSLER MR, MCCAIN TA y cols: Plasma 1,25 hydroxyvitamin D levels in patients receiving anticonvulsants drugs. *J Clin Endocrinol Metab* 1977;44:617-3
- JUEZ MARTEL P y DIAZ VEGAS FG: Probabilidad y estadística en Medicina. 1999. Ed. UNED
- KACZMARSKI EB, RAGUNATHAN PL, MARSH J y cols: Creating a national service for the diagnosis of meningococcal disease by polymerase chain reaction. *Commun Dis Public Health* 1998;1:54-6
- KAHN B, STRAUB CP, ROBBINS PJ y cols: Retention of radiostrontium, strontium, calcium and phosphorus by infants. *Pediatrics* 1969;43:651-67
- KAHN RC, JASCOTT D, CARLON GC y cols: Massive blood replacement: correlation of ionized calcium, citrate and hydrogen ion concentration. *Anesth Analg* 1979;58:274-8

- KAY MA y McCABE E: Escherichia coli sepsis and prolonged hypophosphatemia following exertional heat stroke. *Pediatrics* 1990;86(2):307-9
- KAYE M: Hypocalcemia after an acute phosphate load is secondary to reduced Ca^{2+} efflux from bone: studies in patients with minimal renal function and varying parathyroid activity. *J Am Soc Nephrol* 1995;6:273-80
- KAWASIMA H, TORIKAI S y KUSOKAWA K: Selective stimulation by calcitonin of $25(\text{OH})\text{D}_3$ -1 α -hydroxylase in the proximal straight tubule of rat kidney via mechanisms independent of cyclic AMP. *Nature* 1981;291:327-9
- KEMPSOM S, SHAN S, WERNES P y cols: Renal brush border membrane adaptation to Pi deprivation: Effects of fasting versus low-phosphorus diet. *Kidney Int* 1980;18:36-9
- KEMPSOM SA, HELMLE C ABRAHAM MI y cols: Parathyroid hormone action on phosphate transport is inhibited by high osmolality. *Am J Physiol* 1990;268:F:1336-44
- KEMPSOM SA, LOTSCHER M, KAISLINB B y cols: Parathyroid hormone action on phosphate transporter mRNA and protein in rat renal proximal tubules. *Am J Physiol* 1995;268:F784-91
- KEUTMANN HT, SAUER MM, HENDY GN y cols: Complete amino acid sequence of human parathyroid hormone. *Biochemistry* 1978;17:5723-9
- KHILNANI P, MUÑOZ R, SALEM M y cols: Hypomagnesemia and ionized hypocalcemia are prevalent findings in critically ill neonates. *Chest* 1990;98:42S
- KINGSTON M, AL-SIBAI M: Treatment of severe hypophosphatemia. *Crit Care Med* 1983;13:16-8
- KIHARA Y, GROSSMAN W y MORGAN J: Direct measurement of changes in intracellular Ca^{2+} transients during hypoxia, ischemia and reperfusion of the intact mammalian heart. *Circ Res* 1989;65:1045-56
- KIMURA S y RASMUSSEN H: Adrenal glucocorticoids, adenine nucleotide translocation, and mitochondrial calcium accumulation. *J Biol Chem* 1977;252:1217-20
- KIRSCH RA, BARTON R, KITCHEN J y cols: Pathophysiology, treatment and outcome of meningococcal: a review and recent experience. *Pediatr Infect Dis J* 1996;15:967-9.
- KITAJIMA I, MARUYAMA I, MATSUBARA H y cols: Immune dysfunction in hypophosphatemic vitamin D-resistant rickets: immunoregulatory reaction of 1- α (OH) VD_3 . *Clin Immunol Immunopathol* 1989;53:24-31
- KLEE GG, KAO PC y HEAT H III: Hypercalcemia. *Endocrinol Metab Clin N Am* 1988;17:573-00
- KLEIN RG, ARNAUD SB, GALLAGER JC y cols: Intestinal Ca^{2+} absorption in exogenous hypercorticism. *J Clin Invest* 1977;60:253-9
- KLEIN GL, NICOLAI M, LANGMAN CB y cols: Dysregulation of calcium homeostasis after severe burn injury in children: Possible role of Mg^{2+} depletion. *J Pediatr* 1977;131:246-51
- KLEIJN ED, JOOSTEN KF, RIJN B y cols: Low serum cortisol in combination with high adrenocorticotrophic hormone concentrations are associated with poor outcome in children with severe meningococcal disease. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:330-6
- KLIEVER A, UMESONO K, MANGELSDORF DJ y cols: Retinoid X receptor interacts with nuclear receptors in retinoic acid, thyroid hormone and vitamin D_3 signaling. *Nature* 1992;355:446-9
- KNOCHEL JP: The pathophysiology and clinical characteristics of severe hypophosphatemia. *Arch Inter Med* 1977;137:203-5
- KNOCHEL JP y AGARWAL R: Hypophosphatemia and hyperphosphatemia. En: Brenner BM (Ed). *The kidney*. Philadelphia. Saunders 1996:1086-133
- KNOX FG, OSWALD H, MARCHAND GR y cols: Phosphate transport along the tubule. *Am J Physiol* 1977;233:F261.
- KNOX FG, HOPPE A, KEMPSON SA y cols: Cellular mechanism of phosphate transport. En: Massy SG, Fleisch H (Eds). *Renal handling of phosphate*. NY. Plenum Medical Book Co 1980:79-114
- KOCH S, WU A, GASPAR D y cols: Ionized hypocalcemia in severely traumatized patients is associated with hypercalcitoninemia. *Anesthesiology* 1992;77:A300
- KOCH SM, MEHLHORN U, BAGGSTROM E y cols: Hypercalcitoninemia and inappropriate calciuria in the acute trauma patient. *J Crit Care* 1996;11:117-21
- KOEFLER HP, AMATRUDA T, IKEKAWA N y cols: Induction of macrophage differentiation on human normal and leukemic myeloid stem cells by 1,25-dihydroxyvitamin D_3 and its fluorinated analogues. *Cancer Res* 1984;44:5624-8
- KOKOT F, KUSKA J, SLEDZINSKY Z y cols: Serum calcitonin levels in patients with acute renal failure. *Miner Electrolyte Metab* 1990;4:43-6
- KONDAVEETI S, HIBBERD ML, BOOY R y cols: Effect of factor V Leiden mutation on the severity of meningococcal disease. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18:893-6
- KOO WW, KRUG S, NEYLAN M y cols: Effect of three levels of vitamin D intake in preterm infants receiving high mineral-containing milk. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1995;21:182-9
- KOST GJ: The significance of ionized calcium in cardiac and critical care. Availability and critical limits at US medical centers and children's hospitals. *Arch Patol Lab Med* 1993;117:890-6
- KRALL E, SAHYOUN N, TANNENBAUM S y cols: Effect of vitamin D intake on seasonal variations in PTH secretion in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1989;321:1777-3
- KRAPF, R JAEGER P, HULTER H y cols: Chronic respiratory alkalosis induce renal PTH-resistance, hyperphosphatemia and hypocalcemia in humans. *Kidney Int* 1992;42:727-34.
- KRAUSE S y HESS ML: Characterization of cardiac sarcoplasmic reticulum dysfunction during short term, normothermic, global ischemia. *Circ Res* 1984;55:176-84

- KREAM BE, ROWE DW, GWOREK SC y cols: Parathyroid hormone lowers collagen synthesis and procollagen mRNA levels in rat calvaria. *Proc Natl Acad Sci USA* 1980;77:5654-8
- KREITER SR, SCHWARTZ RP, KIRKMAN HN y cols: Nutritional rickets in African American breast-fed infants. *J Pediatr* 2000;137:153-7
- KREMER R, BOLIVAR I, GOLTZMAN D y cols: Influence of calcium and 1,25-dihydroxycholecalciferol on proliferation and proto-oncogene expression in primary cultures of bovine parathyroid cells. *Endocrinology* 1989;125:935-41
- KRISHNAN A, CRAMER S, BRINHURST F y cols: Regulation of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ receptors by PTH in osteoblastic cells: role of second messenger pathways. *Endocrinology* 1995;136:705-12
- KRISINGER J, STROM M, DARWISH HD y cols: Induction of calbindin-9K mRNA but not calcium transport in rat intestine by 1,25-hydroxyvitamin D₃. *J Biol Chem* 1991;266:1910-3
- KRONENBERG HM, ABOU-SAMRA A, BRINGHURST FR y cols: The PTH/PTHrP receptor: One receptor for two ligands. En: Thakker RV (Ed). *Molecular Genetics of Endocrine and Metabolic Disorders*. London: Chapman & Hall 1997:389-20
- KRUSE K: Pathophysiology of calcium metabolism in children with vitamin-D deficiency rickets. *J Pediatr* 1995;126:736-41
- KRUGER DM, LYNE ED, KLEEREKOPER M: Vitamin D deficiency rickets. A report on three cases. *Clin Orthop* 1987;224:277-83
- KUMAR R, COHEN WR, SILVA P y cols: Elevated 1,25-dihydroxyvitamin D plasma levels in normal pregnancy and lactation. *J Clin Invest* 1979;63:342-4
- KUMAR R: The metabolism of 1,25-dihydroxyvitamin D₃. *Physiol Rev* 1984;64:478-04
- KUMAR R: Vitamin D and calcium transport. *Kidney Int* 1991;40:1177-89
- KUMAR A, THOTA V, DEE L y cols: Tumour necrosis factor alpha and interleukin 1 beta are responsible for in vitro myocardial cell depression induced by human septic shock serum. *J Exp Med* 1996;183:949-58
- KUMAR A, KANAGASUNDARAM NS, COLLYNS TA y cols: Plasma Exchange and haemofiltration in fulminant meningococcal sepsis. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:484-7
- KUNTZIGER H, AMIEL C, ROINEL N y cols: Effects of parathyroidectomy and cyclic AMP on renal transport of phosphate, calcium and magnesium. *Am J Physiol* 1974;227:905-10
- KUPPERMANN N, INKELIS S Y SALADINO R: The role of heparin in the prevention of extremity and digit necrosis in meningococcal purpura fulminans. *Pediatr Infect Dis* 1994;13:867-87
- KURIHARA N, ISHIZUKA S, KIYOKI M y cols: Effects of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ on osteoblastic MC3T3-E1 cells. *Endocrinology* 1986;118:940-7
- KUROKAWA K: Calcium regulating hormones and the kidney. *Kidney Int* 1987;32:760-8
- LABAY MATIAS MV, REYNES J, MARIAS KALNISKY I y cols: Coma hipofosforémica. *An Esp Pediatr* 1981;15:371-377
- LABAY MATIAS MV, BIBILONI SANCJO J, REYNES J y cols: Hipofosforemia e infección meningocócica. Estudio preliminar. *An Esp Pediatr* 1983;18:224-31
- LABUDA M, FUJIMURA TN, ROSS MV y cols: Two hereditary defects related to vitamin D metabolism map to the same region of human chromosome 12q13-14. *Bone Miner Res* 1992;1447-53
- LAD TE, MISHOULAM HM, SHERVIN DH y cols: Treatment of cancer associated hypocalcemia with cisplatin. *Arch Intern Med* 1987;147:329-32
- LADENSON JH, LEWIS JW, BOYD J: Failure of total serum Ca²⁺ corrected for protein, albumin and pH to correctly assess for calcium status. *J Clin Endocrinol Metab* 1978;48:986-93
- LAGAST H, POZZAN T, WALDWOGEL FA y LEW PD: Phorbol myristate acetate stimulates ATP dependent calcium transport by the plasma membrane of neutrophils. *J Clin Invest* 1984;73:878-83
- LAKADAWALA DR y WIDDOWSON EM: Vitamin D in human milk. *Lancet* 1977;1:67-9
- LAMBERT PW, STERN PH, AVIOLI RC y cols: Evidence for extrarenal production of 1,25-dihydroxyvitamin D in man. *J Clin Invest* 1982;69:722-5
- LANDENBERG P y SHOENFELD Y: New approaches in the diagnosis of sepsis. *Isr Med Assoc J* 2001;3:439-42
- LANDIN-WILHELMSEN K, WILHELMSEN L, WILSKJE J y cols: Sunlight increases serum 25(OH) vitamin D concentration whereas 1,25(OH)₂D₃ is unaffected. Results from a general population study in Goteborg, Sweden. *J Clin Nutr* 1995;49:400-7
- LANDIN-WILHELMSEN K, WILHELMSEN L, LAPPAS G y cols: Serum intact PTH in a random population sample of men and women: relationship to anthropometry, life-style factors, blood pressure and vitamin D. *Calcif Tissue Int* 1995;56:104-8
- LANG R, BOISSEAU C y AVIOLI LV: Beneficial effects of chronic calcitonin therapy in osteogenesis imperfecta. *Clin Res* 1973;20:318-22
- LANG F: Renal handling of calcium and phosphate. *Klin Wochenschr* 1980;58:985-9
- LANG RM, FELLNER SK, NEUMANN A y cols: Left ventricular contractility varies directly with blood ionized calcium. *Ann Intern Med* 1986;108:524-8
- LARSEN VH, WALDAU T, GRAVESEN H y cols: Erythrocyte 2,3 diphosphoglycerate depletion associated with hypophosphatemia detected by routine arterial blood gas analysis. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 1996;224:83-7
- LAWSON DE, FRASER DR, KODICEK E y cols: Identification of 1,25-dihydroxycholecalciferol: a new kidney hormone controlling calcium metabolism. *Nature* 1971;230:228

- LAWSON M y TOMAS M: Vitamin D concentrations in asian children aged 2 years living in England: Population survey. *Br Med J* 1999;318:28
- LE GRIMELEC C, ROINEL M y MOREL F: Simultaneous Mg, Ca, P, K, Na and Cl analysis in rat tubular fluid. I. During perfusion of either inulin or ferrocyanide. *Pflügers Arch* 1973;340:181-96
- LE GRIMELEC C, ROINEL N y MOREL F: Simultaneous Mg, Ca, P, Na and Cl analysis in rat tubular fluid. II. During acute Mg plasma loading. *Pflügers Arch* 1973;340:197-210
- LE GRIMELLE C, ROINEL N y MOREL F: Simultaneous Mg, Ca, P, Na and Cl analysis in rat tubular fluid. III. During acute Ca plasma loading. *Pflügers Arch* 1974;346:171-88
- LE GRIMELLE C, POUGEOL P y deROUFFIGNAC C: H3 inulin and electrolyte concentrations in Bowman's capsule in rat kidney. *Pflügers Arch* 1975;354:117-31
- LECLERC F, BEUSCART R, GUILLOIS B y cols: Prognostic factors of severe infectious purpura in children. *Intensive Care Med* 1985;11:140-3
- LECLERC F, LETEURTRE S, CREMER R y cols: Do new strategies in meningococemia produce better outcomes? *Crit Care Med* 2000;28:60-3
- LEE CO, UHM DY y DRESDNER K: Sodium-calcium exchange in rabbit heart muscle cells: Direct measurement of sarcoplasmic Ca^{2+} activity. *Science* 1980;209:699-701
- LEE DB, WALLING MW, LEVINE BS y cols: Intestinal and metabolic effects of 1,25-dihydroxy-vitamin D_3 in normal adult rat. *Am J Physiol* 1981;240:G90-6
- LEE DB, BLAUTBAR B y MASSRY SG: Renal production and peripheral actions of the vitamin D metabolites. En: *Hypercalcemic states*. Coe FL (Ed). Grune & Stratton 1984:65-100
- LEE H y LUM BK: Protective action of calcium entry blockers in endotoxic shock. *Circ Shock* 1986;18:193-03
- LEE K, DEEDS DJ y SEGRE GV: Expression of PTH-related peptide and its receptor messenger ribo-nucleic acids during fetal development of rats. *Endocrinology* 1995;13:453-63
- LEICHT E y BIRO G: Mechanism of hypocalcemia in the clinical form of severe magnesium deficit in the human. *Magnesium* 1992;5:37-44
- LEFERING R y NEUGEBAUER EA: Steroid controversy in sepsis and septic shock: a meta-analysis. *Crit Care Med* 1995;23:1294-303
- LEMIRE JM, ADAMS JS y KERMANI-ARAB V: 1,25-Dihydroxyvitamin D_3 suppress human T helper inducer lymphocyte activity in vitro. *J Immunol* 1985;134:3032-5
- LEMIRE JM y ARCHER DC: 1,25 dihydroxyvitamin D_3 prevents the in vivo induction of murine experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Clin Invest* 1991;87:1103-7
- LEMIRE JM: Immunomodulatory role of 1,25-dihydroxyvitamin D_3 . *J Cell Biochem* 1992;49:26-31
- LENTZ RD, BROWN DM, KJELLSTRAND CM: Treatment of severe hypophosphatemia. *Ann Intern Med* 1978;89:941-49
- LEPAGE R, LYERGARYE G, RACICOT C y cols: Hypocalcemia induced during mayor and minor abdominal surgery in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:2654-8
- LEPOW ML, BEELER J, RANDOLPH M y cols: Reactogenicity and immunogenicity of a quadrivalent combined meningococcal polysaccharide vaccine in children. *J Infect Dis* 1986;154:1033-6
- LEVIN M, GALASSINI R, DEMUNTER C y cols: Improved survival in children admitted to intensive care with meningococcal disease. 22nd Annual Spring Meeting of the Royal College of Paediatrics and Child Health. University of York (abstract). London: Royal College of Paediatrics and Child Health 1998
- LEVINE BS, BRAUTBAR N, WALLING MW y cols: Effects of vitamin D and diet magnesium on magnesium metabolism. *Am J Physiol* 1980;239:E515-E523
- LEVY LA: Severe hypophosphatemia as a complication of the treatment of hypothermia. *Arch Intern Med* 1980;140:128-32
- LEWIN IG, PAPAPOULOS SE, HENDY GN y cols: Reversible resistance to the renal action of parathyroid hormone in human vitamin D deficiency. *Clin Sci* 1982;62:381-7
- LEWIS LA: Prognosis factors in acute meningococcaemia. *Arch Dis Child* 1979;54:44-8
- LICHTENSTEIN P, SPECKER BL, TSANG RC y cols: Calcium-regulating hormones and minerals from birth to 18 months of age: A cross-sectional study. I. Effects of sex, race, age, season, and diet on Vitamin D status. *Pediatrics* 1986;77:883-8
- LIND L, BUCHT E y LJUNGHALL S: Pronounced elevation in circulating calcitonin in critical care patients is related to the severity of illness and survival. *Intensive Care Med* 1995;21:63-6
- LIND L, CARLSTEDT F, RASTAD J y cols: Hypocalcemia and parathyroid hormone secretion in critically ill patients. *Crit Care Med* 2000;28:93-9
- LISBONA GIL A, FRENANDEZ Riestra FA, CONTRERAS R y cols: Concentraciones de 25-hydroxyvitamina D_3 en la Antártida. *Med Clin Barc* 1992;99:206-9
- LÓPEZ SEGURA N, BONET ALCAINA M y GARCÍA ALGAR O: Raquitismo carencial en inmigrantes asiáticos. *An Esp Pediatr* 2002;57:227-30.
- LORENC R, TANAKA Y, DeLUCA HF y cols: Lack of effect of calcitonin on the regulation of vitamin D metabolism in the rat. *Endocrinology* 1977;100:468-72
- LOSCERTALES M, RUIZ EXTREMERA A, IBARRA I y cols: La sepsis meningocócica en nuestro medio. Estudio de los factores de gravedad del proceso y de la actitud terapéutica durante 10 años. *An Esp Pediatr* 1991;34:349-54
- LOSCERTALES M, RUIZ EXTREMERA A, RODRIGUEZ R y cols: Estudio de los niveles de endotoxemia en la sepsis meningocócica. Su relación con la gravedad del proceso y el tratamiento antibiótico. *An Esp Pediatr* 1991;34:355-9

- LOTZ M, ZISMAN E y BARTTER FC:** Evidence for a phosphorus depletion syndrome in man. *New Eng J Med* 1968;278:409-12
- LOUGHEAH J, MIMOUNI F y TSANG R:** Serum ionized Ca^{2+} concentrations in neonates. *Am J Dis Child* 1988;142:516-8
- LUCAS CE, SENNISH JC, LEDGERWOOD AM y cols:** Parathyroid response to hypocalcemia after treatment of hemorrhagic shock. *Surgery* 1984;96:711-6
- LUND B, CLAUSEN N, LIJUND B y cols:** Age-dependent variations in serum 1,25-dihydroxyvitamin D in childhood. *Acta Endocrinol* 1980;94:426-9
- LUND B, CHARLES P y EGSMOSE C:** Changes in vitamin D metabolites and bone histology in rats during recovery from rickets. *Calcific Tissue Int* 1985;37:478-83
- LYNCH TJ y CHEUNG WY:** Human erythrocyte Ca^{++} - Mg^{++} ATPase. Mechanism of stimulation by calcium. *Arch Biochem Biophys* 1979;194:165-70
- LYNCH RE:** Calcio ionizado: Perspectiva pediátrica. *Clin Pediatr N Am (Ed. Española)* 1990;2:389-407
- LLAC F, FELSENFELD AJ y HAUSSLER MR:** The pathophysiology of altered calcium metabolism in rhabdomyolysis-induced acute renal failure: Interactions of parathyroid hormone, 25-hydroxycholecalciferol and 1,25-dihydroxycholecalciferol. *N Eng J Med* 1981;305:117-23
- LLORENTE F, FONTAN G, JARA P y cols:** Defective neutrophil motility in hypovitaminosis D rickets. *Acta Pediatr Scand* 1976;65:695-9
- LLUCH FERNANDEZ MD, PEÑA GRIÑAN MJ, PEREZ R y cols:** Metabolismo fosforocalcico en niños con tratamiento prolongado anticonvulsivo. *An Esp Pediatr* 1991;35:103-7
- MADERO LOPEZ, L, MUÑOZ VILLA A, GALLEGO COBOS N y cols:** Alteraciones metabólicas y renales en los síndromes linfoproliferativos de la infancia. *An Esp Pediatr* 1995;22:107-12
- MAESAKA JK, BATUMAN V, PABLO NC y cols:** Elevated 1,25-dihydroxyvitamin D levels: occurrence with sarcoidosis with end-stage renal disease. *Arch Intern Med* 1982;142:1206-7
- MAIDEN MC Y SPRATT BG:** Meningococcal conjugate vaccines: new opportunities and new challenges. *Lancet* 1999;354:615-6
- MAJESKA RJ y RADAN GA:** The effect of 1,25-(OH) $_2$ D $_3$ on alkaline phosphatase on osteoblastic osteosarcoma cells. *J Biol Chem* 1982;257:3362-5
- MALABANAN A, VEROINIKIS E y HOLICK MF:** Redefining vitamin D insufficiency. *Lancet* 1998;351:805-6
- MALCOM DS, ZALOGA GP, CHERNOW B y cols:** Calcium involvement in endotoxic shock: verapamil improves hemodynamics and survival in rats. *Circ Shock* 1986;18:346
- MALCOM DS, HOLADAY JW, CHERNOW B y cols:** Calcium and calcium antagonist in shock and ischemia. En: Chernow B (Ed). *The Pharmacologic Approach to the Critically Ill Patient*. 2th Ed. Baltimore. Williams & Wilkins 1988:889-900
- MALCOM DS, ZALOGA GP y HOLADAY JW:** Calcium administration increases the mortality of endotoxic shock in rats. *Crit Care Med* 1989;17:900-3
- MALLET E, BASUYAN JP, BRENNELLE P y cols:** Neonatal parathyroid secretion and renal receptor maturation in premature infant. *Biol Neonate* 1978;33:304-7
- MALLET E, LANSE X, DEVAUX AM y cols:** Hypercalcitoninemia in fulminant meningococcaemia in children. *Lancet* 1983;1:294
- MALLET E:** Faut-il supplémenter l'enfant et l'adolescent en cours de puberté en calcium et en vitamine D ? *Arch Pédiatr* 2000;7:117-20
- MALLET E, CHERTREFF C y BASUYAU JP:** Appréciation du statut vitaminocalcique chez l'enfant d'âge préscolaire: enquête en région rouennaise. *Arch Pédiatr* 2000;7:324
- MALLETE LE y EICHORN E:** Effects of lithium carbonate on human calcium metabolism. *Arch Intern Med* 1986;146:770
- MALLETE LE:** Regulation in blood calcium in humans. *Endocrinol Metabol Clin N Am* 1989;18:601-10
- MALLETE LE:** The parathyroid hormones: new concepts in the spectrum of polypeptide hormone action. *Endocrine Rev* 1991;12:110-7
- MANOLAGAS SC y DEFTOS LJ:** The vitamin endocrine system and hematolymphopoietic tissue. *Ann Intern Med* 1984;100:144-9
- MANOLAGAS SC y DEFTOS LJ:** No diurnal variations in calcitonin and vitamin D $_2$. *N Eng J Med* 1985;312:122-3
- MANOLAGAS SC:** Role of 1,25 dihydroxyvitamin D $_3$ in the immune system. En: Norman AW, Schaefer K, Grigoleit HG y Herrath DV (Eds). *Vitamin D. Chemical, Biochemical and Clinical Update. Proceedings of the Sixth Workshop on Vitamin D*. Berlin. Walter de Gruyter 1985:199-08
- MANOLAGAS SC, HUSTMYER F y YU X:** 1,25-(OH) $_2$ D $_3$ and the immune system. *Proc Soc Exp Biol Med* 1989;191:238-45
- MANOLAGAS SC, HUSTMYER Y YU XP:** Immunomodulating properties of 1,25 (OH) $_2$ D $_3$. *Kidney Internat* 1990;38:S9-16
- MARAVÍ-POMA, E, MAYNAR MOLINER Y, JIMENEZ URRÁ Y cols:** Enfermedad meningocócica en Medicina Intensiva. Estudio multicéntrico español. *Med Intens* 1996;20:430-8
- MARBAN E, KORETSUNE Y, CORETTI M y cols:** Calcium and its role in myocardial cell injury during ischemia and reperfusion. *Circulation* 1989;30(Suppl 4):17-22
- MARIN M y SAEZ NIETO JA:** Meningitis meningocócica en España (1978-1986). V. Estudio preliminar de caracterización de cepas no serotipables de *N. Meningitidis* aisladas de enfermos. *Rev San Hig Pub* 1988;6:450-3
- MARKESTAD T:** Effect of season and vitamin D supplementation on plasma concentrations of 25-hydroxyvitamin D in norwegian infants. *Acta Pediatr Scand* 1983;72:817-21

- MARKESTAD T, KOLMANNSSKOG S, ARNTZEN E y cols:** Serum concentrations of vitamin D metabolites in exclusively breast - fed infants at 70° North. *Acta Paediatr Scand* 1984;73:29-32
- MARKESTAD T, HALVORSEN S, SEEGER HALVORSEN K y cols:** Plasma concentrations of vitamin D metabolites before and during treatment of vitamin D deficiency rickets in children. *Acta Paediatr Scand* 1984;73:225-31
- MARKOWITZ M, ROTKIN L Y ROSEN JF:** Circadian rhythms of blood minerals in humans. *Science* 1982;213:672-4
- MARQUEZ JM, MARTIN D, VIRJI M y cols:** Cardiovascular depression secondary to ionic hypocalcemia during hepatic transplantation in humans. *Anesthesiology* 1986;65:457-61
- MARSHALL RW:** Plasma fractions. En: Nordin BEC (Eds.) Calcium, phosphate and magnesium metabolism. Edinbourg Churchill-Livingstone 1976:178
- MARTIN E, HOHL P, GUGGI T y cols:** Short course single daily ceftriaxone monotherapy for acute bacterial meningitis in children: results of a Swiss multicenter study. Part I. Clinical results. *Infection* 1990;18:70-7
- MARTIN KJ, HRUSKA K, GREENWALT A y cols:** Selective uptake of intact parathyroid hormone in the liver: Differences between hepatic and renal uptake. *J Clin Invest* 1976;58:781-8
- MARTIN KJ, HRUSKA K, FREITAG J y cols:** Clinical utility of radioimmunoassays for PTH. *Min Elect Metab* 1980;3:283-0
- MARTIN KJ, SLATOPOLSKY E, CLARK S y cols:** PTH: Chemistry, physiology, and metabolism. Comparative of different assays. *Smith Kline Clinical Confirmations* 1982;2:1-12
- MARTIN K, NG W, LIVESEY SA y cols:** Effects of parathyroid hormone in bone. En: Butler WT (Ed). *The Chemistry and Biology of Mineralized Tissue*. Birmingham. Ebsco Media. 1985:311-6
- MARTIN K, NG W, SUDA T:** Bone cell physiology. *Endocrinol Metab Clin N Am* 1989;18:833-58
- MARTIN MI, ALFARO MJ, GOICOCHEA C y cols:** Consideraciones generales: Aspectos fundamentales de la fisiología y la farmacología de la calcitonina. *Dolor* 1995;10:72-8
- MARTINEZ MV, BARRADO MJ y MARTINEZ F:** Comentario epidemiológico sobre la infección meningocócica en España. Años 1900-1987. *Boletín Epidemiológico Semanal* 1989; 1820:253-4
- MARTINEZ-MALDONADO M y EKNOYAN G:** Role of extra-cellular fluid volume expansion and diuretics in renal handling of phosphate. En: Massry SG, Fleisch H (Eds). *The renal handling of phosphate*. NY. Plenum Press 1980:265
- MARTINEZ ME, BALAGUER G, CATALAN P y cols:** Niveles de 25-hidroxicolecalciferol en suero humano a lo largo de la edad: diferencia estacional. *Rev Esp Fisiol* 1987;43:477-82
- MARTINEZ ME, SANCHEZ C, BALAGUER G y cols:** Parathormona: Aspectos perinatales. *An Esp Pediatr* 1988;28:115-8
- MARTINEZ ME, BALAGUER G, CATALAN P y cols:** Modificaciones en los niveles de parathormona a lo largo de la edad. *Endocrinología* 1990;37:12-6
- MARTINEZ ME, GONZALEZ J, SANCHEZ -CABEZUDO MJ y cols:** Remission of hypocalcemia in patients with tuberculosis after treatment. *Calcif Tissue Int* 1996;59:17-20
- MARTINEZ ME y CAMPO Balsa MT:** Vitamina D. En: Hernandez Rodriguez M y Sastre Gallego A (Eds). *Tratado de Nutrición*. Madrid. Díaz de Santos 1999:203-15
- MARX J, WODARD C y AUBARCH G:** Calcitonin receptor of kidney and bone. *Science* 1972;178:999-01
- MARX JL:** Calmodulin: a protein for all seasons. *Science* 1980; 28:274-6
- MARX SJ, SHARP M, KRUDY A y cols:** Radioimmunoassay for the middle region human PTH: Studies with a radiolabeled synthetic peptide. *J Clin Endocrinol Metab* 1981;53:76
- MARX SJ y BOURDEAU JE:** Calcium metabolism. En: Maxwell MH, Kleeman CR, Narins RG (Eds). *Clinical Disorders of Fluid and Electrolyte Metabolism*. 4th Ed. NY. McGraw Hill. 1987:207-44
- MARZOUK O, THOMPSON AP, SILLS JA y cols:** Features and outcome in meningococcal disease presenting with maculopapular rash. *Arch Dis Child* 1991;66:485-7
- MASSRY SG, COBRUN JW, LEE DBN y cols:** Skeletal resistance to PTH in renal failure. *Ann Int Med* 1973;78:357-4
- MASSRY SG, FRIEDLER RM y CORBUN JW:** Excretion of phosphate and calcium. *Arch Inter Med* 1973;131:828-30
- MASSRY SG y CORBUN JW:** The hormonal and non hormonal control of renal excretion of calcium and magnesium. *Nephron* 1973;10:66-9
- MATEO ONTAÑÓN S:** La enfermedad meningocócica en España 1990-1997. Cambio en su patrón epidemiológico. *Rev Esp Salud Pública* 2000;74:387-96.
- MATKOVIC V, ILICH JZ, ANDON MB y cols:** Urinary calcium, sodium and bone mass of young females. *Am J Clin Nutr* 1995;62:417-25
- MATSUMOTO T, IKEDA K, MORITA K y cols:** Blood Ca^{2+} modulates responsiveness of renal $25(\text{OH})_2\text{D}_3-1\alpha\text{-hydroxylase}$ to PTH in rats. *Am J Physiol* 1987;253(16):E503-7
- MATTEWS C, HEIMBERG KW, RITZ E y cols:** Effect of 1,25-dihydroxycholecalciferol on impaired calcium transport by the sarcoplasmic reticulum in experimental uremia. *Kidney Int* 1977;11:227-35
- MAYER GP, HABENER JF y POTTS JT Jr:** Parathyroid hormone secretion in vivo. Demonstration of a calcium-independent non-suppressible component of secretion. *J Clin Invest* 1976;57:678-3
- MAYNARD JC, CRUZ C, KLEEREKOPER M y cols:** Blood pressure response to changes in serum ionized calcium during hemodialysis. *Ann Inter Med* 1986;104:358-61

- McCARTY DM, SAN MIGUEL JF, FREAKE HC y cols: 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ inhibits proliferation of human promyelocytic leukaemia (HL60) cells and induces monocyte-macrophage differentiation in HL60 and normal human bone marrow cells. *Leuk Res* 1983;7:51-5
- McCARTY TL, CENTRELLA M, CANALIS E: Parathyroid hormone enhances the transcript and polypeptide levels of insulin-like growth factor I in osteoblast-enriched cultures from fetal rat bone. *Endocrinology* 1989;124:1247-50
- McCUAIG KA, LEE HS, CKARKE JC y cols: Parathyroid hormone: Parathyroid hormone - related peptide receptor gene transcripts are expressed from tissue-specific and ubiquitous promoters. *Nucleic Acid Res* 1995;23:1948-55
- McCORMACK JG y DENTON RM: Role of Ca²⁺ ions in the regulation of intramitochondrial metabolism in rat heart. *Biochem J* 1984;218:235-47
- McDONNELL DP, SCOTT RA, KERNER SA y cols: Functional domains of the human vitamin D₃ receptor regulate osteocalcin gene expression. *Molec Endocrinol* 1989;3:635-44
- McGONIGLE RJS, FOWLER MB, TIMMIS MJ y cols: Uremic cardiomyopathy: potential role of vitamin D and parathyroid hormone. *Nephron* 1984;36:94-100
- McGREGOR RR, HAMILTON JW, KENT GN y cols: The degradation of parathormone and parathormone by parathyroid and liver cathepsin B. *J Biol Chem* 1979; 254:4428
- McLEAN FG y HASTINGS AB: Clinical estimation and significance of Ca²⁺ in the blood. *Am J Med Sci* 1935;199:601-12
- McMAHON JS, WOODHEAD J y HAYVARD R: The nature of hypocalcemia in acute pancreatitis. *Br J Surg* 1978;65:216-8
- McSHEEHY PM, CHAMBERS TJ: Osteoblastic cells mediate osteoclastic responsiveness to parathyroid hormone. *Endocrinology* 1986;118:824-8
- McSHEEHY PM y CHAMBERS TJ: 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ stimulates rat osteoblastic cells to release a soluble factor that increases osteoclastic bone resorption. *J Clin Invest* 1987; 80:425-9
- MEDALLE R, WATERHOUSE C y HAHN TJ: Vitamin D resistance in magnesium deficiency. *Am J Clin Nutrition* 1976;29:854-8
- MELIONES JN, MOLER FW, CUSTER JR y cols: Hemodynamic instability after the initiation of extracorporeal membrane oxygenation: Role of ionized calcium. *Crit Care Med* 1991;19:1427-51
- MEMMI I, BRAUNER R, SIDI D y cols: Insuffisance cardiaque néonatale secondaire à un hypocalcémie par carence maternelle en vitamine D. *Arch Fr Pédiatr* 1993;50:787-91
- MERCIER JC, BEAUFILS F, HARTMANN JF y cols: Hemodynamic patterns of meningococcal shock in children. *Crit Care Med* 1988;16:27-33
- MERINO F, ALVAREZ-MON M, DE LA HERA A y cols: Regulation of natural killer cytotoxicity by 1,25-dihydroxyvitamin D₃. *Cell Immunol* 1989;118:328-36
- MERKE J, KLAUS G, GUGEL U: No 1,25-dihydroxyvitamin D₃ receptors on osteoclast of calcium-deficient chicken despite demonstrable receptors on circulating monocytes. *J Clin Invest* 1986;77:312-4
- METTEY R y HOPPELER A: Les déficits magnésiens de l'enfant. *Arch Franc Péd* 1982;39:837-44
- METZ MS, BAYLINK DJ, HAUSSLER MR y cols: Selective deficiency of 1,25-dihydroxycholecalciferol. A cause of isolated skeletal resistance to parathyroid hormone. *N Eng J Med* 1977;297:1084-90
- METZ S, DEFTOS LJ, BAYLINK DJ y cols: Neuroendocrine modulation of calcitonin and parathyroid hormone in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1978;46:567-71
- MEYER M, IRATUZTA J y TIZBIKIAN H: Topical nitroglycerin and pain in purpura fulminans. *J Pediatr* 1999;134:639-41
- MIGUEL ORDAZ MV, MENENDEZ-RIVAS M, VILA S y cols: Cambios en meningitis purulentas pediátricas. *An Esp Pediatr* 1994;412:329-32
- MIGUEL C: Infección meningocócica. Información procedente del Sistema de Enfermedades de Declaración Obligatoria y Sistema de Información Microbiológica. *Bol Epidemiol Microbiol* 1993;1:212-4
- MIHARA M, KAMIKUBO K, HIRAMATSU K y cols: Renal refractoriness to phosphaturic action of parathyroid hormone in a patient with hypomagnesemia. *Intern Med* 1995;34:666-9
- MILLER RT y POLLOCK AS: Modification of the Vmax and internal pH sensitivity of the Na/H antiporter by PTH in a cultured renal cell line. *J Biol Chem* 1987;262:9155-9
- MILLER D y SLOVIS C: Hypophosphatemia in the Emergency Department Therapeutics. *Am J Emerg Med* 2000;4:457-61
- MILLER WL y PORTALE AA: Genetic disorders of vitamin D biosynthesis. *Endocrinol Metab Clin N Am* 1999;28:825-40
- MIRCHEFF AK, WALLING MW, VAN OS CH y cols: Distribution of alkaline phosphatase and Ca-ATPase in intestinal epithelial cell plasma membranes: Differential response to 1,25(OH)₂D₃. En: Norman AW, Scafer K, Corbiun JW y cols (Eds). *Vitamin D: Biochemical, Chemical and Clinical Aspects Related to Calcium Metabolism*. Berlin. Walter de Gruyter 1977:281-3
- MOALLEM E, SILVER J, KILAV R y cols: RNA protein binding and post-transcriptional regulation of PTH gene expression by calcium and phosphate. *J Biol Chem* 1998;273:5252-9
- MOHEDIN M, KRUSE JA y SIBLINI A: Prevalence of ionized hypocalcemia in critically ill patients with elevated blood lactate concentration. *Crit Care Med* 1993;21:S165
- MOLLER J y TEGTMEYER FK: Ionized calcium, cardiac function, and electrocardiogram in preterm neonates (letter). *Pediatrics* 1986;78:541-2
- MONSALVE F, RUCABADO L, SALVADOR A y cols: Myocardial depression in septic shock caused by meningococcal infection. *Crit Care Med* 1984;12:1021-3

- MOORE EW: Ionized calcium in normal serum, ultrafiltrates, and whole blood determined by ion-exchange electrodes. *J Clin Invest* 1970;49:318-34
- MOORE L, FRITZPATRIC DF, CHEN TS y cols: Calcium pump activity of the renal plasma membrane and renal microsomes. *Biochem Biophys Acta* 1974;345:405-18
- MOREL F, CHABARDES D e IMBERT M: Functional segmentation of the rabbit distal tubule by microdetermination of hormone-dependent adenylate cyclase activity. *Kidney Int* 1976; 9:264-77
- MORGAN JP: Abnormal intracellular modulation of calcium as a major cause of cardiac contractile dysfunction. *N Eng J Med* 1991;325:625-32
- MORIMOTO S, ONISHI T, IMANAKA S y cols: Topical administration for 1,25-dihydroxyvitamin D₃ for psoriasis: report of five cases. *Calcif Tissue Int* 1986;38:119-2
- MORRISSEY JJ y COHON DV: Secretion and degradation of parathormone as a function of intracellular maturation of hormone pools. *J Cell Biol* 1979;83:521-8
- MOSS PD: Outcome of meningococcal group B meningitis. *Arch Dis Child* 1982;57:616-9
- MOVESIAN M: Calcium physiology in smooth muscle. *Prog Cardiovasc Dis* 1982;25:211-5
- MOYA M, DOMENECH E, LOPEZ C y cols: Variación estacional y valor de referencia de los niveles plasmáticos de 25-hidroxicolecalciferol. *An Esp Pediatr* 1982;16:383-90
- MOYA M, DOMENECH E, MENDEZ J y cols: Patología endocrina y metabólica VI. Raquitismos carenciales. Diagnóstico de estados precarenciales. *An Esp Pediatr* 1985;17:181-6
- MUGHAL, MZ, SALAMA H, GREENAWAY T y cols: Florid rickets associated with prolonged breast feeding without vitamin D supplementation. *Br Med J* 1999;318:39-40
- MUHE L, LULSEGED S, MASON KE y cols: Case-control study of the role of nutritional rickets in the risk of developing pneumonia in the Ethiopian children. *Lancet* 1997;349:1801-4
- MÜLLER B, BECKER KL, KRÄNZLIN M y cols: Disorderer calcium homeostasis of sepsis: association with calcitonin precursors. *Eur J Clin Invest* 2000; 30:823-31
- MUNKER R, NORMAN A y KOEFFER HP: Vitamin D compounds: effect on clonal proliferation and differentiation of human myeloid cells. *J Clin Invest* 1986;78:424-0
- MUNSFORD RS, PATTON CM y GORMAN GW: Epidemiological studies of serotype antigens common to groups B and C *Neisseria meningitidis*. *J Infect Dis* 1975;131:286-90
- MURER H: Cellular mechanisms in proximal tubular Pi reabsorption: some answers and more questions. *J Am Soc Nephrol* 1992;2:1649-65
- MURER H, MARCOVICH D y BIBER J: Renal and small intestine sodium dependent symporters of phosphate and sulphate. *J Exp Biol* 1994;196:167-81
- MURPHY E y MANDEL LJ: Cytosolic free calcium levels in rabbit proximal kidney tubules. *Am J Physiol* 1982;242:C 124-8
- MURPHY J, MARSH J y SMITH T: The role of Ca²⁺ in ischemic injury. *Circulation* 1987;75(Suppl 5):15-24
- MURRAY HW, TUASON CU y SHEAGREN JN: Staphylococcal septicemia and disseminated intravascular coagulation: staphylococcus aureus endocarditis mimicking meningococemia. *Arch Inter Med* 1977;137:844-7
- NARCHI H, EL JAMIL M y KULAYAT N: Symptomatic rickets in adolescence. *Arch Dis Child* 2001;84:501-3
- NAVEH-MANY T y SILVER J: Regulation of calcitonin gene transcription by vitamin D metabolites in vivo in the rat. *J Clin Invest* 1988;81:270-3
- NAVEH-MANY T, FRIENLANDER M, MAYER H y cols: Calcium regulates parathyroid hormone messenger ribonucleic acid (mRNA), but not calcitonin mRNA in vivo in the rat: dominant role of 1,25-dihydroxyvitamin D. *Endocrinology* 1989;125:275-80
- NAVEH-MANY T, RAHAMIMOV R, LIVINI N y cols: Parathyroid cell proliferation in normal and chronic renal failure rats: the effects of calcium, phosphate and vitamin D. *J Clin Invest* 1995;96:1786-93
- NAVEH-MANY T, SELA-BROWN A Y SILVER J: Protein-RNA interactions in the regulation of PTH gene expression by calcium and phosphate. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:811-3
- NAWAB Z, DAUGIRDAS J, LELHEY D y cols: Calcium-complexing versus vasorelaxant effect of acetate, lactate and other bases. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1984;30:184-8
- NAYLER WC POOLE-WILSON PA y WILLIAMS A: Hypoxia and calcium. *J Molec Cell Cardiol* 1979;11:583-06
- NELLANS NH y POPOVITCH JE: Calmodulin-regulated ATP-driven calcium transport by basolateral membranes of rat small intestine. *J Biol Chem* 1981;256:9932-6
- NEMERE I, YOSIMOTO Y y NORMAN AW: Calcium transport in perfused duodena from normal chicks: enhancement within 15 minutes of exposure to 1,25(OH)₂D₃. *Endocrinology* 1984;115:1476-83
- NGUYEN TM, GUILLOZO H, GARABEDIAN M y cols: Serum concentration of 24,25-dihydroxyvitamin D in normal children and children with rickets. *Pediatr Res* 1979;13:973-6
- NICHOLS DG: The regulation of extramitochondrial free calcium concentration by rat liver mitochondria. *Biochem J* 1976;176:463-74
- NICHOLSON GS, LIVESEI S, MOSELEY J y cols: Actions of calcitonin, PTH and prostaglandin E₂ on cyclic AMP formation in chicken and rat osteoclast. *J Bone Miner Res* 1986;31:229-35
- NIH CONSENSUS CONFERENCE: Optimal calcium intake. *JAMA* 1994;272:1942-48
- NOLTEN WE, CHESNEY RW, DABBAGH S y cols: Moderate hypocalcemia due to normal serum 1,25-dihydroxyvitamin D levels in an asymptomatic kindred with familial hypoparathyroidism. *Am J Med* 1987;82:1157-66

NORDIN BE: Measurement and meaning of calcium absorption. *Gastroenterology* 1968;54:294-301

NORMAN AW, ROTH J, y ORCI L: The vitamin D endocrine system: steroid metabolism hormone receptors, and biological response (Ca^{2+} binding proteins). *Endocr Rev* 1982;3:331-66

NORMAN AW, MEMERE I, WILLIAMS G y cols: 1- α -25-dihydroxyvitamin D_3 mediates biological responses both as a steroid hormone and as a membrane-active agent. En: Cohn DV, Fujita T, Potts J y Talmage R (Eds). *Endocrine control of bone and calcium metabolism*. Elsevier 1984:316.

NORMAN AW: Bone biochemistry and physiology from the perspectives of the vitamin D endocrine system. *Curr Opin Rheumatol* 1992;4:375-82

NOWYCKY M, FOX A y TSIEH R: Three types of neuronal calcium channel with different calcium agonist sensitivity. *Nature* 1985;316:440-3

NYLEN E, WHANG K y SNIDER R: Mortality is increased by procalcitonin and decreased by an antiserum reactive to procalcitonin in experimental sepsis. *Crit Care Med* 1998;26:1001-6

NUSSBAUM SR, ROSENBLATT M y POTTS JT: Parathyroid hormone/receptor interactions: demonstration of two receptors-binding domains. *J Biol Chem* 1980;255:10183-7.

NUTT RF, CAULFIELD MP, LEVY JJ y cols: Removal of partial agonism from parathyroid hormone (PTH)-related protein (-7-34) NH_2 , by substitution of PTH aminoacids at position 10 and 11. *Endocrinology* 1990;127:491-3

O'BRIEN K y MORTON NS: Haemodynamic improvement in a child with meningococcal sepsis following methylprednisolone restoration of β -adrenergic receptor responsiveness? *Paediatr Anaesth* 1998;8:419-20

O'CONNELL TD, WEISHAAR RE y SIMPSON RU: Regulation of myosin isozyme expression by vitamin D_3 deficiency and 1,25-dihydroxyvitamin D_3 in the rat heart. *Endocrinology*. 1994;134:899-905

O'CONNOR LR, WHEELER WS y BETHUNE JE: Effect of hypophosphatemia on myocardial performance in man. *N Engl J Med* 1977;297:901-6

O'HARE AE, UTTLEY WS, BELTON NR y cols: Persisting vitamin D deficiency in the Asian adolescent. *Arch Dis Child* 1984;59:766-70

OFFERMANS S, IDIA A, SEGRE GV y cols: Galpha family couple PTH/PTHrP and calcitonin receptors to phospholipase in COS-7 cells. *Mol Endocrinol* 1996;10:566-4

GINNI LM, WORSFOLD M, OYELAMI OA y cols: Etiology of rickets in Nigerian children. *J Pediatr* 1996;128:692-4

OGNIBENE A, CINIGLIO R, GREIFENSTEIN A y cols: Ventricular tachycardia in acute myocardial infarction: The role of hypophosphatemia. *South Med J* 1994;87:65-69

OKADA Y, IRIMAJIRI A e INOUE A: Electrical properties and active solute transport in rat small intestine. *J Membr Biol* 1977;31:205-19

OLIVERI MB, LADIZESKY M, MAUTALEN CA y cols: Seasonal variations of 25OHD and PTH in Ushuaia (Argentina), the southernmost city of the world. *Bone Miner* 1993;20:99-108

OOMS ME, LIPS P, ROOS JC y cols: Vitamin D status and sex hormone binding globulin. Determinants of bone turn over and bone mineral density in elderly woman. *J Bone Miner Res* 1995;10:1177-84

OPPE TE y REDSTONE D: Calcium and phosphorus levels in healthy newborn infants given various types of milk. *Lancet* 1968;1:1045-9

OUSEPH R, LEISER JD y MOE S: Calcitriol and the parathyroid hormone-ionized calcium curve: A comparison of methodologic approaches. *J Am Soc Nephrol* 1966;7:497-05

OWYANG C, HEAT H III, SIZEMORE GW y cols: Comparison of the effects of pentagastrin and meal-stimulated gastrin on plasma calcitonin in normal man. *Am J Dig Dis* 1978;23:1084-8

PALOMEQUE RICO A, PASTOR DURAN X, MORELLO A y cols: Secuelas auditivas y electroencefalográficas tras meningitis bacteriana. *An Esp Pediatr* 1994;40:89-91

PAN LC y PRICE PA: The effect of transcriptional inhibitors on the bone gamma-carboxyglutamic acid protein response to 1,25-dihydroxyvitamin D_3 in osteosarcoma cells. *J Biol Chem* 1984;259:5844-7

PAPAPOULOS SE, ADAMI S y O'RIORDAN JLH: Hormonal resistance in disorders of calcium homeostasis. *Ann Clin Res* 1980;12:254-8

PARFITT AM: Correction of plasma calcium measurements. *Br Med J* 1974;1:250

PARFITT AM: Bone and plasma calcium homeostasis. *Bone* 1987;1:51-8

PARFITT AM: Plasma calcium control at quiescent bone surfaces: a new approach to the homeostatic function of bone lining cells. *Bone* 1989;10:87-8

PARFITT AM: Calcium homeostasis: En: Mundy GR, Martin TJ (Eds). *Physiology and Pharmacology of Bone*. Berlin. Springer-Verlag 1993:1-65.

PARKHILL J, ACHTMAN M, JAMES KD y cols: Complete DNA sequence of a serogroup A strain of *Neisseria meningitidis* Z2491. *Nature* 2000;404:5025

PARKINSON DB, THAKKER RV: A donor splice site mutation in the parathyroid hormone gene is associated with autosomal recessive hypoparathyroidism. *Nat Genet* 1992;2:149-52

PARSONS V: Divalent ion metabolism and the kidney. *Nephron* 1973;10:157-9

PARTRIDGE NG, JEFFREY JJ, EHLLICH LS y cols: Hormonal regulation of the production of collagenase and a collagenase inhibitor activity by rat osteogenic sarcoma cells. *Endocrinology* 1987;120:1956

PATHEMORE JG y DEFTOS LJ: Calcitonin secretion in normal human subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1978;47:184-8

- PEACOCK M, ROBERTSON WG y NORDIN BE: Relation between serum and urinary calcium, with particular reference to parathyroid activity. *Lancet* 1969; 1:384-6
- PEACOCK M, SELBY PL, FRANCIS RM y cols: Vitamin D deficiency, insufficiency, sufficiency, and intoxication: with do the mean? En: Norman AW, Schaefer K, Grigoleit HG y von Herrat D (Eds). Vitamin D: Chemical, biochemical, and clinical update: sixth workshop on Vitamin D. NY. Walter de Gruyter 1985;569-0
- PEARCE SH y BROWN EM: The genetic basis of endocrine disease: Disorders of calcium ion sensing. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:2030-5
- PEARCE SH, WILLIAMSON C, KIFOR O y cols: A familial syndrome of hypocalcemia and hypocalcemia due to mutations in the calcium-sensing receptor. *N Engl J Med* 1996;335:1115-2
- PEARSE AGE y CALVALHEIRA AF: Cytochemical evidence for an ultimobranchial origin of rodent thyroid C cells. *Nature* 1967;214:929-0
- PECK WA: Cyclic AMP as a second messenger in the skeletal actions of parathyroid hormone: A decade-old hypothesis. *Calcif Tissue Int* 1979; 29:1
- PECK WA, KOHLER G y BARR S: Calcium-mediated enhancement of the cyclic AMP response in cultured bone cells. *Calcif Tissue Int* 1981;33:409-16
- PEÑA GRIÑAN MJ, LLUCH FERNANDEZ MD, MONTOYA GARCIA MJ y cols: Metabolismo fosfocálcico en niños con tratamiento prolongado anticonvulsivo (II). *An Esp Pediatr* 1991;35:169-72
- PEÑA GRIÑAN MJ, LLUCH FERNANDEZ I, RAMOS SANCHEZ MJ y cols: 25-Hidroxicolecalciferol, osteocalcina y otros parámetros del metabolismo calcio fósforo en niños normales. *Rev Esp Pediatr* 1991;47:50-4
- PEPPERS MP, GEHEB M y DESAI T: Hypophosphatemia and hyperphosphatemia. *Crit Care Clin* 1991;7:201-14
- PEREZ JURADO L, GONZALEZ A, GARCIA B y cols: Tetania hipocalcémica tras la administración de un enema de fosfato sódico hipertónico. *An Esp Pediatr* 1991;34:165-6
- PERROTIN D, CHOUET P, GINIES G y cols: Hemodynamic study in a case of fulminant meningococemia. *Intensive Care Med* 1980;6:203-5
- PETERS MN, WALSH JH, FERRARI J y cols: Adrenergic regulation of distention-induced gastrin release in humans. *Gastroenterology* 1982;32:659-63
- PETTIFOR JM, ISDALE JM, SAHAKIAN J y cols: Diagnosis of subclinical rickets. *Arch Dis Child* 1980;55:155-7
- PHILBRICK WM, WYSOLMERSKY JJ, GALBRAIT S y cols: Defining the roles of parathyroid hormone-related protein in normal physiology. *Physiol Rev* 1996;76:127-73.
- PIKE JW, MCDONNELL DO, SCOTT RA y cols: The vitamin D₃ receptor and its chromosomal gene. En: Gustafson JA (Ed). The steroid/thyroid hormone receptor family and gene regulation. Basilea. Birkhauser Verlag;1989;147-59
- PILLAI S y ZULL JE: Production of biologically active fragments of PTH by isolated Kupffer cells. *J Biol Chem* 1986;261:14919
- PUGLIESE MT, BLUMBERG DL, HLUDZINSKI F y cols: Nutritional rickets in suburbia. *J Am Coll Nutr* 1988;17:637-1
- POINTON JJ, FRANCIS MJ, Y SMITH: Effect of vitamin D deficiency on sarcoplasmic reticulum function and troponin C concentration of rabbit skeletal muscle. *Clin Sci* 1979;57:257-63
- POLLACK MM, RUTTIMANN UE y GETSON PR: Pediatric risk of mortality (PRISM) score. *Crit Care Med* 1988;16:1110-6
- POLLARD A, BRITTO J, NADEL S y cols: Emergency management of meningococcal disease. *Arch Dis Child* 1999; 80:290-6
- PORTALE AA, HALLORAN BP y MORRIS RC Jr: Dietary intake of phosphorus modulates the circadian rhythm of serum concentrations of phosphorus: Implications for the renal production of 1,25-dihydroxyvitamin D. *J Clin Invest* 1987;80:1147-51
- PORTER DL, LEDGERWOOD AM, LUCAS CE y cols: Effect of calcium infusion on heart function. *Am Surg* 1983;49:369-72
- POSTLIND H: Separation of the cytochromes P-450 in pig kidney mitochondria catalyzing 1 α -24 and 26 hydroxylations of 25-hydroxyvitamin D₃. *Biochem Biophys Res Commun* 1990;168:261-6
- POTTS JT, NIALL HD, KEITMANN H y cols: The amino acid sequence of porcine thyrocalcitonin. *Proc Nat Acad Sci USA*, 1968;59:1321-5
- POTTS JT Jr: The chemistry of the calcitonins. *Bone Miner* 1992;16:169-73
- POUJEU P, TOUVAY C, ROINEL N y cols: Stimulation of renal magnesium reabsorption by calcitonin in the rat. *Am J Physiol* 1980;239:F524-9
- POWER M, HEANEY R, KALKWAR H y cols: The role of Ca²⁺ in health and disease. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:1560-9
- POWERS DR, ROGERS ZR, PATCH MJ y cols: Purpura fulminans in meningococemia: association with acquired deficiencies of proteins C and S. *N Engl J Med* 1989;317:571-2
- PRIELIPP RC, HILL T, WASHBURN D y cols: Circulating calcium modulates adrenaline induced cyclic adenosine monophosphate production. *Cardiovasc Res* 1989;23:838-41
- PRIELIPP RC, WARD KA y ZALOGA GP: Increased cytosolic calcium inhibits cAMP response to epinephrine in isolated rat myocardial cells. *Anesthesiology* 1989;71:A471
- PRINCE RL, HUTCHINSON BG y KENT JC: Calcitriol deficiency with retained synthetic reserve in chronic renal failure. *Kidney Int* 1988;33:722-4
- PRINS JM, SPEELMAN P, KUIJPER EJ y cols: No increase in endotoxin release during antibiotic killing of meningococci. *J Antimicrob Chemother* 1997;39:13-8

- PROVEDINI DM, TSOUKAS CD, DEFTOS LF y cols:** 1,25 dihydroxyvitamin D₃ receptors in human leukocytes. *Science* 1983;221:1181-3
- PUBLICOVER SJ, DUNCAN CJ y SMITH JL:** The use of A23187 to demonstrate the role of intracellular Ca²⁺ causing ultrastructural damage in mammalian muscle. *J Neuropathol Exp Neurol* 1978;37:544-57
- PUSCHETT JB, MORANZ J y KURNICK WS:** Evidence for a direct action of cholecalciferol and 25-hydroxycholecalciferol on the renal transport of phosphate, sodium and calcium. *J Clin Invest* 1972;51:373-85
- QUAMME GA y DIRKS JH:** Intraluminal and contraluminal magnesium on magnesium and calcium transfer in the rat nephron. *Am J Physiol* 1980;238:F558-68
- QUAMME GA:** Effect of calcitonin on calcium and magnesium transport in rat nephron. *Am J Physiol* 1980;238:E573-8
- QUAMME GA y DIRKS JH:** Magnesium transport in the nephron. *Am J Physiol* 1980;239:F393-401
- QUAMME GA:** Phosphate transport in intestinal brush-border membrane vesicles: Effect of pH and dietary phosphate. *Am J Physiol* 1985;249:G168-76
- QUAMME GA y DIRKS JH:** The physiology of renal magnesium handling. *Renal Physiology* 1986;9:257-9
- QUAMME GA y DIRKS JH:** Magnesium metabolism. En: MH, Kleeman CR, Narins RD (Eds). *Clinical Disorders of Fluid and Electrolyte Metabolism*. Maxwell NY. McGraw-Hill 1987:297-16
- QUAMME GA:** Control of Mg²⁺ transport in the thick ascending limb. *Am J Physiol* 1989;256:F197-210
- QUAMME GA:** Renal magnesium handling: new insights in understanding old problems. *Kidney Int* 1997;52:1180-95
- QUESADA JM, SOLANA R, SERRANO I y cols:** Immunologic effects of vitamin D. *N Eng J Med* 1989;321:833-4
- QUESADA JM, SOLANA R, MARTIN A y cols:** The effect of calcitriol on natural killer cell activity in hemodialyzed patients. *J Steroid Biochem* 1989;34:423-5
- QUESADA JM, SERRANO I, BORRERO F y cols:** Calcitriol effect on natural killer cells from hemodialyzed and normal subjects. *Calcif Tissue Int* 1995;56:113-7
- QUESADA JM, MATEO A, JANS I, RODRIGUEZ M y cols:** Calcitriol corrects deficient calcitonin secretion in the vitamin D-deficient elderly. *J Bone Miner Res* 1994;9:53-7
- RAGOSTA K, BERGSTROM W y BRANDT B:** Protamin effect on serum calcium in children: A proposed mechanism. *Crit Care Med* 1993;21:S165
- RAISZ LG:** Regulation by calcium of parathyroid growth and secretion in vitro. *Nature* 1963;197:1115-7
- RAISZ LG, TRUMMEL CL, HOLICK MF y cols:** 1,25-Dihydroxycholecalciferol: a potent stimulator of bone resorption in tissue culture. *Science* 1972;175:768-9
- RAISZ LG y KREAM BE:** Regulation of bone formation. *N Eng J Med* 1983;309:83-9
- RASMUSSEN H, BORDIER P, KUROKA WK y cols:** Hormonal control of skeletal and mineral homeostasis. *Am J Med* 1974;56:751-8
- RASMUSSEN H, MAX EE y GOODMAN DBP:** The effect of 1,25(OH)₂D₃ treatment on the structure and function of chick intestine at brush border membrane. En: Norman AW, Schafer K, Corban JW (Eds). *Vitamin D: Biochemical, chemical and clinical aspects related to calcium metabolism*. Berlin. Walter de Gruyter 1977:913-25
- RASMUSSEN H, BARON R, BOADRUS AE y cols:** 1,25(OH)₂D₃ is not the only D metabolite involved in the pathogenesis of osteomalacia. *Am J Med* 1980;69:360-4
- RASMUSSEN H, MATSUMOTO T, FONTAINE O y GOODMAN B:** Role of changes in membrane lipid structure in the action of 1,25-dihydroxyvitamin D₃. *Fed Proc* 1982;41:72-7
- RASMUSSEN H y BARRET PW:** Calcium messenger system: A integrates view. *Physiol Rev* 1984;64:938-84
- RASMUSSEN H:** The calcium messenger system (First of two parts). *N Eng J Med* 1986;314:1094-101
- RASMUSSEN H:** The calcium messenger system (Second of two parts). *N Eng J Med* 1986;314:1164-70
- RATTNER DW, NAPOLITANO LM, CORSETTI J y cols:** Hypocalcemia in experimental pancreatitis occurs independently of changes in serum nonesterified fatty acid levels. *J Pancreatol* 1990;6:249-62
- RAVOUSSIN JJ, FREYCON F, SASSOLAS F y cols:** Meningococci fulminantes de l'enfant: A propos de 17 observations. *Pédiatrie* 1979;34:621-34
- REEVE J, MEUNIER PJ, PARSONS JA y cols:** Anabolic effects of human PTH fragment on trabecular bone in involutional osteoporosis: A multicentre trial. *Br Med J* 1980;280:1340-6
- REGAN TJ, BROISMAN L, HAIDER B y cols:** Dissociation of myocardial sodium and potassium alteration in mild versus severe ischemia. *Am J Physiol* 1980;238:H575-H580
- REICHEL H, KOEFFLER HP, BISHOP JE y cols:** Regulation of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ production by cultured alveolar macrophages from normal human donors and from patients with pulmonary sarcoidosis. *J Clin Endoc Metab* 1987;64:1-9
- REICHEL H, KOEFFLER HP, NORMAN AW:** Synthesis in vitro of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ and 24,25-dihydroxyvitamin D₃ by interferon gamma stimulated normal human bone marrow and alveolar macrophages. *J Biol Chem* 1987;262:10931-7
- REICHEL H, KOEFFLER HP, TOBLER A y NORMAN AW:** 1,α,25-Dihydroxyvitamin D₃ inhibits gamma-interferon synthesis by normal human peripheral blood lymphocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987;84:3385-9
- REICHEL H, KOEFFLER HP y NORMAN AW:** The role of the vitamin D endocrine system in health and disease. *N Eng J Med* 1989;320:980-91

- REICHEL H, RECKER A, DEPPISCH R y cols: 25OH vitamin D₃ metabolism in vitro by mononuclear cells from hemodialysis patients. *Nephron* 1992;62:404-12
- REVELLI A, MASSOBRIO M y TESARIK J: Non genomic effects of 1,25-dihydroxyvitamin D₃. *TEM* 1998;9:419-27
- REYNOLDS JJ: Inhibition by calcitonin of bone resorption induced in vivo by vitamin A. *Proc Royal Soc B*, 1968;179:61-4
- REYNOLDS JJ, HOLICK MF y DeLUCA HF: The effects of vitamin D analogues on bone resorption. *Calcif Tissue Res* 1974;15:333-9
- RICCARDI D, PARK J, LEE WS y cols: Cloning and functional expression of a rat kidney extracellular calcium/polyvalent cation sensig receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92:131-8
- RICCARDI D, HALL AE, CHATOPHDYAY N y cols: Localization of the extracellular Ca²⁺/polyvalent cation - sensig protein in rat kidney. *Am J Physiol* 1998;247:F611-6
- RIEDLER GF y SCHEITLIN WA: Hypophosphatemia in septicemia: Higher incidence in gram negative than in gram-positive infections. *Brit Med J* 1969;1:753-6
- RIEDO FX, PLIKATIS BD y BROOME CV: Epidemiology and prevention of meningococcal disease. *Pediatr Infect Dis J* 1995;14:643-57
- RIGBY WCF, DENOME S y FANGER MW: Regulation of lymphokine production and human T lymphocyte activation by 1,25-dihydroxyvitamin D₃: specific inhibition at the level of messenger RNA. *J Clin Invest* 1987;79:1659-4
- RIGBY WFC: The immunobiology of vitamin D. *Immunol Today* 1988;9:54-8
- RIMANIOL JM, AUTHIER FJ y CHARIOT P: Muscle weakness in intensive care patients: initial manifestation of vitamin D deficiency. *Intensive Care Med* 1994;20:591-2
- RINALDI ML, HAIECH J, PAVLOVITCH T y cols: Isolation and characterization of a rat skin parvalbumin like calcium binding protein. *Biochemistry* 1982;21:4805-10
- RINTALA E, SEPPÄLÄ OP, KOTILAINEN P y cols: Protein C in the treatment of coagulopathy in meningococcal disease. *Crit Care Med* 1998;26:965-8
- RIORDAN FA, THOMSON AP, RATCLIFFE JM y cols: Admission cortisol and adrenocorticotrophic hormone levels in children with meningococcal disease: evidence of adrenal insufficiency?. *Crit Care Med* 1999;27:2257-61
- RITZ E, KRESUSSER W y BOMMER J: Effects of hormones other than parathyroid hormones on renal handling of phosphate. En: Massry SG, Fleisch H (Eds). *The renal handling of phosphate*. NY. Plenum Press 1980:137
- RIVARD GE, DAVID M, FARRELL C y cols: Treatment of purpura fulminans in meningococemia with protein C concentrate. *J Pediatr* 1995;126:646-52
- ROBERTS C, CHAN G, FOLLAND D y cols: Adequate bone mineralization in breast-fed infants. *J Pediatr* 1981;99:192-6
- ROBERTSON GM, MOORE EW, SWITZ D y cols: Inadequate parathyroid response in acute pancreatitis. *N Eng J Med* 1976;294:512-6
- ROBINOW M, JOHNSON GF, NANAGAS MT y cols: Bone lesions following meningococemia and disseminated intravascular. A recognizable skeletal dystrophy. *Am J Dis Child* 1983;137:279-81
- ROCHA AS, MAGALDI JB y KOKKO JP: Calcium and phosphate transport in isolated segments of rabbit Henle's loop. *J Clin Invest* 1977;59:975-83
- RODDA CP, KUBOTA M, HEATH JA y cols: Evidence for a novel parathyroid hormone-related protein in fetal lamb parathyroid glands and sheep placenta: comparison with a similar protein implicated in humoral hypercalcemia of malignancy. *J Endocrinol* 1988;117:261-71
- RODRIGUEZ SORIANO J: Manejo renal del calcio y fósforo y su exploración funcional. *An Esp Pediatr* 1983;18:154-6
- RODRIGUEZ M: Direct effect of Pi on parathyroid function. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:70-2
- ROGERS KV, DUNN CK, HEBERT SC y cols: Localization of calcium receptor mRNA in the adult rat central nervous system by in situ hybridization. *Brain Res* 1997;744:47-56
- RONALD EW y SIMPSON RU: Vitamin D₃ and cardiovascular function in rats. *J Clin Invest* 1987;79:1706-12
- ROODMAN GD, IBOTSON KJ, McDONALD BR y cols: 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ causes formation of multinucleated cells with several osteoclast characteristics in cultures of primate marrow. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985;82:8213-7
- ROSEN JF, FLEISCHMAN AR, FIMBERG L y cols: 1,25-dihydroxycholecalciferol: its use in the long-term management of idiopathic hypoparathyroidism in children. *J Clin Endocrinol Metab* 1977;45:457-68
- ROSEN JF y CHESNEY RW: Circulating calcitriol concentrations in health and disease. *J Pediatr* 1983;103:1-17
- ROSEN CJ, MORRISON A, ZHOU H y cols: Elderly women in northern New England exhibit seasonal changes in bone mineral density and calcitropic hormones. *Bone Miner* 1994;25:83-92
- ROSEN G, BOULLATA J, O'RANGERS E y cols: Intravenous phosphate repletion regimen for critically ill patients with moderate hypophosphatemia. *Crit Care Med* 1995;23:1204-10
- ROSENBLATT M: Structure-activity relations in Ca²⁺ regulating peptide hormones. En: Parsons JA (Ed): *Endocrinology of Calcium Metabolism*. NY. Raven Press 1982:103
- ROSOL TJ, STEINMEYER CL, MCCAULEY LK y cols: Sequences of the cDNAs encoding canine parathyroid hormone-related protein and parathyroid hormone. *Gene* 1995;160:241-43
- ROSS SC y DENSEN P: Complement deficiency states and infection: Epidemiology, pathogenesis and consequences of Neisserial and other infections in an immune deficiency. *Medicine (Baltimore)* 1984;63:243-73

- ROTHWELL PM, UDWADIA ZF y LAWLER PG: Cortisol response to corticotropin and survival in septic shock. *Lancet* 1991;337:582-3
- ROUSE D, Ng RC, SUKI WN: Calcium transport in the pars recta and thin descending limb of Henle of the rabbit, perfused in vitro. *J Clin Invest* 1980;65:37-42
- ROUSE D y SUKI WM: Filtration of calcium transport by the renal glomerulus. En: Coe FL (Ed). *Hypercalcemic states*. Grune & Stratton 1984;1-35
- ROYSTER RL, BUTTERWORTH JF, PRIELIPP RC y cols: A randomized, blinded, placebo-controlled evaluation of $\text{Cl}_2\text{Ca}^{2+}$ and epinephrine for inotropic support emergence from cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg* 1992;74:3-13
- RUBIN MF y NARINS RG: Hypophosphatemia: Pathophysiological and practical aspects of its therapy. *Semin Nephrol* 1990;10:536-43
- RUDE R, OLDHAM S y SINGER F: Functional hypoparathyroidism and parathyroid hormone end-organ resistance in human magnesium deficiency. *Clin Endocr* 1976;5:209-24
- RUDE RK y RYZEN E: TmMg and renal Mg threshold in normal man in certain pathophysiologic conditions. *Magnesium* 1986;5:273-81
- RUDE R: Magnesium metabolism and deficiency. *Endocrinol Metab Clin N Am* 1993;22:377-95
- RUDE RK y NADLER JL: Disorders of magnesium metabolism. *Endocrinol Metab Clin N Am* 1995;24:623-41
- RUDE R, ADAMS JS, RYZZEN E y cols: Low serum concentration of 1,25-dihydroxyvitamin D in human magnesium deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1985;61:933-40
- RUIZ MAGRO P, APARICIO LOPEZ C, LOPEZ-HERCE J y cols: Alteraciones metabólicas en los niños críticamente enfermos. *An Esp Pediatr* 1999;51:143-8
- RUMANCICK WM, DENLINGER JK, NAHRWOLD ML y cols: The Q-T interval and serum ionized calcium. *JAMA* 1978;240:366-8
- RUSSEL J, LEITIERI D y SHERWOOD LM: Suppression by $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ of transcription of the pre-parathyroid hormone gene. *Endocrinology* 1986;119:2864-6
- RUTLEDGE R, SHELTON GF y COLLINS M: Massive transfusion. *Crit Care Clin* 1988;2:791-3
- RYZEN E, WAGERS PW, SINGER FR y cols: Magnesium deficiency in a medical ICU population. *Crit Care Med* 1985;13:19-21
- SAEZ NIETO, JA, LLACER A, CATALA F y cols: Meningitis meningocócica en España. I. Estudios epidemiológicos, serogrupos y sensibilidad a antimicrobianos. *Rev San Hig Pub* 1981;55:1
- SALEM M, MUÑOZ R y CHERNOW B: Hypomagnesemia in critical illness. A common and clinically important problem. *Crit Care Clin* 1991;7:225-52
- SALEM M, TAINSH RE, BROMBERG J y cols: Perioperative glucocorticoid coverage. A reassessment 42 years after emergence of a problem. *Ann Surg* 1994;219:416-5
- SALSBUURY DJ y BROWN DR: Effect of parenteral calcium treatment on blood pressure and heart rate in neonatal hypocalcemia. *Pediatrics* 1982;69:605-9
- SAMPER VILLAGRASA M, VENTURA FACI M y PÉREZ GONZÁLEZ J: Valoración de la repercusión de la concentración de calcio iónico en suero sobre la actividad cardíaca eléctrica, en una población de recién nacidos. *An Esp Pediatr* 2002;58:164-8
- SAMSOM HW y KRAWIET EL: A morphometric investigation of the duodenal mucosa of normal, vitamin D-deficient and Vitamin D-replete rats. *Calcif Tiss Res* 1976;21:213-8
- SÁNCHEZ GJ, VENKATARAMAN PS, PARKER MK y cols: Hypercalcaemia and hypocalcaemia in acutely ill children: studies in serum calcium, blood ionized calcium and calcium-regulating hormones. *J Pediatr* 1989;114:952-6
- SÁNCHEZ MIRALLES A, REIG R, MARCO P y cols: Alteraciones del sistema de la coagulación y la fibrinólisis en el shock séptico asociado a púrpura. *An Esp Pediatr* 2002;56:99-103
- SANFELIU SALA I, JUNCOSA MORROS T, LATORRE OTIN C y cols: *Neisseria meningitidis* con baja sensibilidad a la penicilina. *An Esp Pediatr* 1988;29:113-6
- SARNAIK AP, SANFILIPPO DJ y SLOVIS TL: Ultrasound diagnosis of adrenal hemorrhage in meningococemia. *Pediatr Radiol* 1988;18:427-8
- SAYEED MM y MAITRA SR: Effect of diltiazem on altered cellular calcium regulation during endotoxic shock. *Am J Physiol* 1987;253:R549-54
- SCHANNE FA, KANE AB, YOUNG EE y cols: Calcium dependent toxic cell death: a final common pathway. *Science* 1979;206:700-2
- SCHARFMAN WB, TILLOTSON JR, TAFT EG y cols: Plasmapheresis for meningococemia with disseminated intravascular coagulation. *N Engl J Med* 1979;300:1277-81
- SCHATZMAN HJ: Calcium extrusion across the plasma membrane by the calcium pump and the Ca^{2+} - Na^+ exchange system. En: Marme D (Ed). *Calcium and cell physiology*. Berlin. Springer-Verlag 1985:18-52
- SCHNEIDER E, HARRISON RC, CHILDERS JW y cols: Is phosphate secreted by the kidney? En: Massry S y Flausch H (Eds). *The renal handling of phosphate*. NY. Plenum Press. 1980:59
- SCHWARTZ B, AL-TOBAQUI A, AL-RUWAIS A y cols: Comparative efficacy of ceftriaxone and rifampin in eradicating pharyngeal carriage of group A *Neisseria meningitidis*. *Lancet* 1988;1:1239-42
- SCHWARTZ B: Chemoprophylaxis for bacterial infections: principle of and application to meningococcal infections. *Rev Infect Dis* 1991;13 (Suppl 2):S170-S3

- SEELING M: Changing magnesium/vitamin D and phosphate intake. En: *Alvili LV* (Ed). Magnesium deficiency in the pathogenesis of disease. NY, Plenum Publishing 1980:8
- SEGRE GV, D'AMOUR P y POTTS JT Jr: Metabolism of radiolabeled bovine parathyroid hormone in the rat. *Endocrinology* 1976;99:1645-2
- SEGRE GV, PERKINS AS, WITTERS LA y cols: Metabolism of parathyroid hormone by isolated rat kupffer cells and hepatocytes. *J Clin Invest* 1981;67:449-7
- SEGRE GV: Receptors for parathyroid hormone and parathyroid hormone-related protein. En: *Bilezikian JP* (Ed). The Parathyroids. NY, Raven Press 1994:213-9
- SELA-BROWN A, SILVER J, BTEWER G y cols: Isolation of a parathyroid protein which determines the stability of PTH mRNA in response to changes in serum calcium and phosphate (Abstract). *Bone* 1998;23:S155
- SERKOV VF, SOROKIN VYU: Hemosorption in complex treatment of hypertoxic forms of meningococcal infection in children. En: *Resuscitation and intensive therapy in acute infectious diseases in children*. Leningrad Research Institute of Epidemiology and Microbiology and The Leningrad Research Institute of Children's Infections. 1988. Leningrad URSS.
- SHABAHANG M, BURAS RR, DAVOODI F y cols: Growth inhibition of HT-29 human colon cancer cells by analogues of 1,25-dihydroxyvitamin D₃. *Cancer Res* 1994;54:4057-64
- SHAPIRA N, WHITE R, SCHAFF H y cols: Peripheral vascular vs cardiac response to Cl₂Ca injection immediately follow-wing cardiopulmonary bypass in man. *Anesthesiology* 1982;57:63
- SHAREGHI GR y STONER LC: Calcium transport across segments of the rabbit distal nephron in vitro. *Am J Physiol* 1978;235:F367-375
- SHAREGHI GR y AGUS ZS: Magnesium transport in the cortical thick ascending limb of Henle's loop of the rabbit. *J Clin Invest* 1982;69:759-69
- SHAUL PW, MIMOUNI F, TSANG RC y cols: The role of magnesium in neonatal calcium homeostasis: Effects of magnesium infusion on calcitropic hormones and calcium. *Pediatr Res* 1987;22:319-23
- SHENEP J, FLYNN P, BARRET F y cols: Serial quantitation of endotoxemia and bacteremia during therapy for gram negative bacterial sepsis. *J Infect Dis* 1988;157:565-8
- SHEPARD RM, HORST RL, HAMSTRA AJ y DeLUCA HF: Determination of vitamin D and its metabolites in plasma from normal and anephric man. *Biochem J* 1979;182:55-9
- SHERWOOD LM, HERRMAN I y BARRET CA: Parathyroid hormone secretion in vitro: Regulation by calcium and magnesium ions. *Nature* 1970;225:1056-7
- SHERWOOD J, REINHARD D y GARCIA M: Does cimetidine inhibit PTH secretion? *N Eng J Med* 1979;300:200-1
- SHERWOOD LM: Paraneoplastic endocrine disorders. Ectopic hormone syndromes. En: *DeGroot LJ* (Ed). *Endocrinology*. Philadelphia. WB Saunders 1989:1002-12
- SHIGEMATSU T, HORIUCHI N, OGURA Y y cols: Human parathyroid hormone inhibits renal 24-hydroxylase activity of 25-hydroxyvitamin D₃ by a mechanism involving adenosine 3-5 monophosphate in rats. *Endocrinology* 1986;118:1583-9
- SHÖENFELD Y, HAGER S, BERLINER S y cols: Hypophosphatemia as diagnostic aid in sepsis. *N Y State J Med* 1982;82:163-5
- SIALER S, McKENNA DH, CORLISS RJ y cols: Systemic and coronary hemodynamic effects of intravenous administration of calcium chloride. *Arch In Pharmacodyn Ther* 1967;169:177-84
- SIBBALD WJ, SARDESAI W y WILSON RF: Hypocalcemia and nephrogenous cyclic AMP production in critically ill or injured patients. *J Trauma*. 1977;17:677-84
- SIBBALD WJ, TAYLOR B, EDMONDS M y cols: Cause of ionized (Ca²⁺) hypocalcemia in sepsis and its effects on the cardiovascular system. *Crit Care Med* 1978;6:106-7
- SIEGFRIED JD, HESS R, KURTMAN NA y cols: Parathyroid dependence of the effect of 25-hydroxycholecalciferol (25HC) on HCO₃⁻ (HCO₃R), abstracted. *Clin Res* 1975;50:2159
- SILVE CM, HRADIK G, JONES A y cols: Parathyroid hormone receptors in intact bone: identification and cellular localization. *Calcif Tissue Int* 1981;33:325
- SILVER J, RUSSEL J y SHERWOOD LM: Regulation by vitamin D metabolites of messenger ribonucleic acid for preproparathyroid hormone in isolated bovine parathyroid cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985;82:4270-5
- SIMPSON RU, THOMAS GA y ARNOLD AL: Identification of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ receptors and activities in muscle. *J Biol Chem* 1985;260:8882-91
- SINCLAIR J, SKEOCH C y HALLWORTH D: Prognosis of meningococcal sepsis. *Lancet* 1987;ii:38
- SINGHAL PC, KUMAR A, DESROCHES L y cols: Prevalence and predictors of rhabdomyolysis in patients with hypophosphatemia. *Am J Med* 1992;92:458-64
- SLATOPOSKY E, MARTIN KJ, MORRISSEY J y cols: Secretion, metabolism and peripheral actions of PTH. En: *Coe FL* (Ed). *Hypercalcemic states*. Grune & Stratton. 1984:102-41
- SLATOPOLSKY E, WEERTS C, THIELAN J y cols: Marked suppression of secondary hyperparathyroidism by intravenous 1,25(OH)₂D₃ in uremic patients. 15th Annual Meeting of the American Society of Nephrology. Chicago. 1982:69A.
- SLATOPOLSKY E, FINCH J, DENDA M y cols: Phosphorus restriction prevents parathyroid gland growth: High phosphorus directly stimulates PTH secretion in vitro. *J Clin Invest* 1996; 97:2534-0.
- SMITH OP, WITHE B, VAUGHAN D y cols: Use of protein-C concentrate, heparin, and haemofiltration in meningococcus-induced purpura fulminans. *Lancet* 1997;350:1950-3.
- SCHMITT C, SCHAEFER F, HUBER D y cols: 1,25(OH)₂D₃ reduces spontaneous and hypocalcemia-stimulated pulsatile component of PTH secretion. *J Am Soc Nephrol* 1998;9:54-62

- STRUGNELL SA, DeLUCA HF: The vitamin D receptor: structure and transcriptional activation. *Proc Soc Expt Biol Med* 1997;215:223-8.
- SOLITTO RB, KRAEMER KH y DIGIOVANNA JJ: Normal vitamin D levels can be maintained despite rigorous photoprotection: six years' experience with xeroderma pigmentosum. *J Am Acad Dermatol* 1997;37:942-7
- SONG SK, KARL IE, ACKERMAN JJH y cols: Increased intracellular Ca^{2+} : A critical link in the pathophysiology of sepsis? *Med Sci* 1993;90:3933-7
- SORRELL M y ROSEN JF: Ionized calcium serum levels during symptomatic hypocalcemia. *J Pediatr* 1975;87:67-70
- SORRIBAS V, MARKOVICH D, HAYES G y cols: Cloning of a NaPi cotransporter from opossum kidney cells. *J Biol Chem* 1994;269:6615-21
- SOULSBY ME, BRUNI FD, LOONEY TJ y cols: Influence of endotoxin on myocardial calcium transport and the effect of augmented venous return. *Circ Shock* 1978;5:23-24
- SOULSBY ME, BENNET CL y HESS ML: Canine arterial calcium transport during endotoxic shock. *Circ Shock* 1980;7:139-48
- SOULT RUBIO JA, NAVARRO GONZALEZ J y OLANO CLARET P: Fiebre y exantema petequeal en niños. *An Esp Pediatr* 1992;37:348-50
- SOSA HENRIQUEZ M, NAVARRO RODRIGUEZ MC, FONT DE MORA A y cols: Metabolismo del fosfato en niños. Un estudio de 120 casos. *Am Med Intern* 1988;5:76-82
- SPANOS E, COLSTON KW, EVANS MS y cols: Effect of prolactin vitamin D metabolism. *Mol Cell Endocr* 1976;5:163-9
- SPANOS E, COLSTON KW y McINTYRE I: Effect of glucocorticoids on vitamin D metabolism. *Febs-Lett* 1977;75:73
- SPECKER BL, VALARIS B y HETZBERG V: Sunshine exposure and serum 25-hydroxy vitamin D concentration in exclusively breast fed infants. *J Pediatr* 1985;107:372-6
- SPEKER BK y TSANG RC: Cyclical serum 25-hydroxyvitamin D concentrations paralleling sunshine exposure in exclusively breast-fed infants. *J Pediatr* 1987;110:744-7
- SPECKER BL, LICHTENSTEIN P, MIMOUNI F y cols: Calcium-regulating hormones and minerals from birth to 18 months of age: A cross sectional study. II. Effects of sex, race, age season and diet on serum minerals, parathyroid hormone, and calcium. *Pediatrics* 1986;77:891-6
- SPIEGEL AM y MARX SJ: Parathyroid hormone and vitamin D receptors. *Clin Endocrinol Metab* 1983;12:221-41
- SPIEGEL AM, GIERSCI KP, LEVINE MA y cols: Clinical implications of guanine nucleotide-binding proteins as receptor-effector couples. *N Eng J Med* 1985;26:312-8
- SPICER TE y RAU JM: Purpura fulminans. *Am J Med* 1976;61:566-71
- SPITZER JA, DEAUICIC IV: Endotoxemia modulates cytosolic free calcium and basal and ACTH-stimulated lipolysis in rat adipocytes. *Cell Calcium* 1990;11:405-11
- STAMP TCB, HADAD JG y TWIGG CA: Comparison of oral 25-hydroxycholecalciferol, vitamin D, and ultraviolet light as determinants of circulating 25-hydroxyvitamin D. *Lancet* 1977;1:1341-3
- STANBURY SW, TAYLOR CM, LUMB GA y cols: Formation of vitamin D metabolites following correction of human vitamin D metabolites: Observation in patients with nutritional osteomalacia. *Mineral Electrolyte Metab* 1981;5:212-18
- STANLEY TH, AMARAL JL, LIU WS y cols: Peripheral vascular versus direct cardiac effects of calcium. *Anesthesiology* 1976;45:46-58
- ST-ARNAUD R, MESSERLIAN S, MOIR JM y cols: The 25-hydroxyvitamin D 1-alpha-hydroxylase gene maps to the pseudovitamin D-Deficiency rickets (PDDR) disease locus. *J Bone Miner Res* 1997;12:1552-9
- STEEMBERGEN C, MURPHY E, LEVY L y cols: Elevation in cytosolic free calcium concentration early in myocardial ischemia in perfused rat heart. *Circ Res* 1987;60:700-7
- STEICHEN JJ, TSANG RC, GRATTON TL y cols: Postnatal changes in vitamin D metabolites in relationship to PTH and ionized Ca (Ca). *Abstrac. J Pediatr* 1978;93:309
- STEIN GS, LIAN JB, STEIN J y cols: Transcriptional control of osteoblast growth and differentiation. *Physiological Reviews* 1996;76:593-629
- STEIN GS Y LIAN JB: Molecular mechanism mediating proliferation / differentiation interrelationships during progressive development of the osteoblast phenotype. *Endocrine Reviews* 1996;76:594-633
- STEINHORN DM, SWEENEY MF y LAYMAN LK: Pharmacodynamic response to ionized calcium during acute sepsis. *Crit Care Med* 1990;18:851-7
- STERN PH, TAYLOR BA, BELL NH y cols: Demonstration that circulating $1,25$ -dihydroxyvitamin D is loosely regulated in normal children. *J Clin Invest* 1981;68:1374-7
- STIEHM ER y DAMROSCH DS: Factors in the prognosis of meningococcal infection. Review of 63 cases with emphasis on recognition and management of the severely ill patient. *J Pediatr* 1966;68:457-67
- STILL R, KINNE R y MURER H: Effect of dietary phosphate intake on phosphate transport by isolated rat renal brush border vesicles. *Biochem J* 1979;180:465-9
- STONE P, ONTMAN E, MULLER J y cols: Ca^{2+} channel blocking in the cardiovascular disorders. Part II: Hemodynamic effects and clinical applications. *Ann Intern Med* 1980;93:886-4
- STREWLER GJ y NISSENSON RA: Hypercalcemia in malignancy. *West J Med* 1990;153:635-40
- STREWLER GJ: The physiology of parathyroid hormone related-protein. *N Eng J Med* 2000; 342:177-85.

STRODER J y KASAK P: Evaluation of phagocytosis in rickets. *Acta Paediatr Scand* 1970;59:288-2

STRODER J: Immunity in vitamin D deficient rickets. En: Norman AW, Schaefer K, Grigoleit H-G, von Herrath D y Ritz E (Eds). Vitamin D and problems related to uremic bone disease. Berlin. Walter de Gruyter 1975:675-7

SUBRAMANIAN R y KHANDORI R: Severe hypophosphatemia: Pathophysiologic implications, clinical presentation and treatment. *Medicine* 2000;79:1-8

SUDA T, TAKAHASHI N y MARTIN TJ: Modulation of osteoclast differentiation. *Endocr Rev* 1992;13:66-80. [Erratum, *Endocr Rev* 1992;13:191]

SUH SM, TASHJIAN AH Jr, MATSUO N y cols: Pathogenesis of hypocalcemia in primary hypomagnesemia: Normal end-organ responsiveness to parathyroid hormone impaired parathyroid gland function. *J Clin Invest* 1973;52:153-0

SUKI WN, EKNOYAN G, RECTOR F y cols: The renal diluting and concentrating mechanism in hypercalcemia. *Nephron* 1969;6:50-5

SUKI WN, ROUSE D, Ng RCK y cols: Calcium transport in the thick ascending limb of Henle. Heterogeneity of function in medullary and cortical segments. *J Clin Invest* 1980;66:1004-9

SUTTON RA, WONG NLM y DIRKS JH: Effects of metabolic acidosis and alkalosis on sodium and calcium transport in the dog kidney. *Kidney Int* 1979;15:520-33

SUTTON RA: Disorders of renal calcium excretion. *Kidney Int* 1983;23:665-72

SWAIN R, KAPLAN-MALCHIS B: Magnesium for the next millennium. *South Med J*, 1999;92:1040-7

SWAMINATHAN R, BRADLEY P, MORGAN DB y cols: Hypophosphatemia in surgical patients. *Surg Gynecol Obstet* 1979;148:448-52

SZYFELBEIN SK, DROP LJ y MARTIN JA: Persistent ionized hypocalcemia in patients during resuscitation and recovery phases of body burns. *Crit Care Med* 1981;9:454-8

TABATA T, SHOJI T, KIKUNAMI K y cols: In vivo effect of 1α -hydroxyvitamin D₃ on interleukin-2 production in hemodialysis patients. *Nephron* 1988;50:295-8

TAKAHASHI N, YAMANA H y YOSHIKI S: Osteoclast-like cell formation and its regulation by osteotropic hormones in mouse marrow cultures. *Endocrinology* 1988;122:1373-7

TANI M y NEELY JR: Role of intracellular Na⁺ and Ca²⁺ overload and depressed recovery of ventricular function of reperfused ischemic rat hearts. *Circ Res* 1989;65:1045-56

TAYLOR B, SIBBALD WJ, EDMONDS MW y cols: Ionized hypocalcemia in critically ill patients with sepsis. *Can J Surg* 1978;21:249-3

TAYLOR AF y NORMAN ME: Vitamin D metabolite levels in normal children. *Ped Res* 1984;18:886-90

TENENHOUSE H: Cellular and molecular mechanisms of renal phosphate transport. *J Bone Miner Res* 1997;12:159-64

TESORO LJ y SELBST SM: Factors affecting outcome in meningococcal infections. *Am J Dis Child* 1991;145:218-20

TETTELIN H, SAUNDERS HJ, HEILDERBERG J y cols: Complete genome sequence of *Neisseria meningitidis* serogroup B strain MC58. *Science* 2000;287:1809-15

THAKKER RV: Disorders of the calcium-sensing receptor. *Biochim Biophys Acta* 1998;1448(2):166-70

THE CHILD DAY CARE INFECTIOUS DISEASE STUDY GROUP: Public health considerations of infectious diseases in child day care centers. *J Pediatr* 1984;105:683-01

THIRU Y, PATHAN N, BIGNALL S y cols: A myocardial cytotoxic process is involved in the cardiac dysfunction of meningococcal septic shock. *Crit Care Med* 2000;28:2979-83

THOMAS MK, LLOYD DM, THADHANI R y cols: Hypovitaminosis D in medical inpatients. *N Engl J Med* 1998;338:777-83.

THOMAS MK y DEMAY MB: Vitamin deficiency and disorders of vitamin D metabolism. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2000;29:611-27

THOMSON AP, SILLS JA y HART CA: Validation of the Glasgow meningococcal septicemia prognostic score: A 10-year retrospective survey. *Crit Care Med* 1991;19:26-30

THOMPSON GR, OCKNER RK y ISSELBACHER KJ: Effect of micellar lipid on the absorption of cholesterol and vitamin D₃ into lymph. *J Clin Invest* 1969;48:87-95

TIAN X, CHEN T, MATSOUKA L y cols: Kinetic and thermodynamic studies of the conversion of previtamin D₃ to vitamin D₃ in human skin. *J Biol Chem* 1993;268:14888-92

TOBIAS JD, HAUN S, HELFAER M y cols: Use of continuous caudal block to relieve lower-extremity ischemia by vasculitis in a child with meningococemia. *J Pediatr* 1989;115:1019-21

TOBLER A, MILLER CW, NORMAN AW y cols: 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ modulates the expression of a lymphokine granulocyte-macrophage colony-stimulating factor posttranscriptionally. *J Clin Invest* 1988;81:1819-23

TOFFALETTI J y ABRAMS B: Effects of in vivo and in vitro production of lactic acid on ionized, protein bound and complex-bound calcium in blood. *Clin Chem* 1989;35:935-8

TOHME JF y BILEZIKIAN JP: Hypocalcemic emergencies. *Endocrinol Metab Clin N Am* 1993;22:363-75

TRAVIS SF, SUGERMAN HJ, RUBERG RL y cols: Alterations of red-cell glycolytic intermediates and oxygen transport as a consequence of hypophosphatemia in patients receiving intravenous hyperalimentation. *N Eng J Med* 1971;285:763-9

TREOLAR A, CROOK M, PARKER L y cols: Hypophosphatemia, hallucinations and delirium. *Lancet* 1991;338:1467-8

TROUGHTON O y SINGH SP: Heart failure and neonatal hypocalcemia. *Br Med J* 1972;4:76-9

- TRUNKEY D, HOLCROFT J y CARPENTIER MA: Calcium flux during hemorrhagic shock in baboons. *J Trauma* 1976;633-8
- TRUNKEY D, CARPENTER MA y HOLCROFT J: Ionized calcium and magnesium: the effect of septic shock in the baboon. *J Trauma* 1978;18:166-72
- TSANG RC, KLEINMANN LJ, SUTHERLAND JM y cols: Hypocalcemia in infants of diabetic mothers: Studies on calcium, phosphorus and magnesium metabolism and parathyroid hormone responsiveness. *J Pediatr* 1972;30:284-95
- TSANG RC, DONOVAN EF y STEICHEN JJ: Calcium physiology and pathology in the neonate. *Pediatr Clin North Am* 1976;23:811-26
- TSIEN R, LIPSCOMBE D, MADISON D y cols: Multiple types of neuronal calcium channels and their selective modulation. *TINS* 1988;11:431-8
- TSOUKAS CD, PROVEDINI DM y MANOLAGAS SC: 1,25-dihydroxyvitamin D₃: a novel immunoregulatory hormone. *Science* 1984;224:1438-9
- TURK J, MORRELL L y ALVOLI L: Ethylene glycol intoxication. *Arch Intern Med* 1986;148:1601-3
- TURNER ST, KIEBZAK GM y DOUSA TP: Mechanism of glucocorticoid effect on renal transport of phosphate. *Am J Physiol* 1982;243:C227-31
- TURNER G, COUERAU C, RABIN MR y cols: Parathyroid hormone (PTH)-PTHrP-related protein receptor messenger ribonucleic acid expression and PTH response in a rat model of secondary hyperparathyroidism associated with vitamin D deficiency. *Endocrinology* 1995;136:3751-8
- UGARTE H, SILVA E, MORGAN D y cols: Procalcitonin used as a marker of infection in the intensive care unit. *Crit Care Med* 1999;27:498-04
- UNDERWOOD P y LAMBA A: PTH and ionized calcium in critically ill patients with sepsis. *Crit Care Med* 1979;7:136
- UNDERWOOD J y DE LUCA H: Vitamin D is not directly necessary for bone growth and mineralization. *Am J Physiol* 1984;246:E493-8
- UTIGER R: The need for more vitamin D. *N Eng J Med* 1998;338:828-9
- UY HL, GUISE TA, De La MATA J y cols: Effects of parathyroid hormone (PTH)-related protein and PTH on osteoclasts and osteoclast precursors in vivo. *Endocrinology* 1995;136:3207-12
- UYSAI S, KALAYCI AG y BAYSAL K: Cardiac functions in children with vitamin D deficiency rickets. *Pediatr Cardiol* 1999;20:283-6
- VADSTRUP S, PEDERSEN T, WEYWADT L y cols: Correlation between severity of septic shock conditions and circulating levels of ionized calcium. *Intensive Care Med* 1989;15:329-30
- VADSTRUP S y PEDERSEN TF: Calciummængder i blodet ved septske tilstande. En oversigt. *Ugeskr Læger* 1993;155:3905-8
- Van LEEUWEN JP, BIRKENHAGER JC, BOS MP y cols: PTH sensitizes long bones to the stimulation of bone resorption by 1,25-dihydroxyvitamin D₃. *J Bone Miner Res* 1992;7:303-9
- Van der WIELEN RPJ, LÖWICK MRH, Van der BERG H y cols: Serum vitamin D concentration among elderly people in Europe. *Lancet* 1995;346:207-10
- VALLO A y RODRIGUEZ SORIANO J: Hipomagnesemia. *An Esp Pediatr* 1986;24:27-35
- VARSANO S, SHAPIRO M, TARAGAN R y cols: Hypophosphatemia as a reversible cause of refractory ventilatory failure. *Crit Care Med* 1983;11:908-9
- VEDROS NA: Serology of meningococcus. *Methods in Microbiology* 1986;10:293-4
- VENKATARAMAN PS, WILSON DA, SHELDON RE y cols: Effect of hypocalcemia on cardiac function in very-low-birth-weight preterm neonates: studies of blood ionized calcium, echocardiography and cardiac effect of intravenous calcium therapy. *Pediatrics* 1985;76:543-50
- VENKATARAMAN PS, TSANG RS, CHEN I, y cols: Pathogenesis of early neonatal hypocalcemia: serum calcitonin, gastrin and plasma glucagon. *J Pediatr* 1987;110:599-03
- VERIVE MJ, ITAZUZA J, STEINART CM y cols: Evaluating the frequency rate of hypomagnesemia in critically ill pediatric patients by using multiple regression analysis and computer-based neural network. *Crit Care Med* 2000;28:3534-9
- VICENZI FF y LARSEN FL: The plasma membrane calcium pump: Regulation by a soluble Ca²⁺ binding protein. *Fed Proc* 1980;39:2427-31
- VIEUSSEUX M: Mémoire sur la maladie qui a régné à Genève au printemps de 1805. *J Med Chir Pharm* 1805;11:163-82
- VILLAREAL DT, CIVITELLI R, CHINES A y cols: Subclinical vitamin D deficiency in postmenopausal woman with low vertebral bone mass. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;72:628-34
- VINCENT JL, BREDAS P, JANKOWSKI S y cols: Correction of hypocalcemia in the critically ill: what is the haemodynamic benefit? *Intensive Care Med* 1995;21:838-41
- VIRJI M: Meningococcal disease: Epidemiology and pathogenesis. *Trends Microbiol* 1995;4:466-70
- WAGNER MA, BATTS DB, COLVILLE P y cols: Hypocalcemia and toxic shock syndrome. *Lancet* 1981;1:1208
- WALTERS MR, WICKER DC y RIGGLE PC: 1,25-dihydroxy-vitamin D₃ receptors identified in the rat heart. *J Mol Cell Cardiol* 1986;18:57-72
- WANG JF, CAUGANT DA, MORELLI G y cols: Antigenic and epidemiologic properties of the ET-37 complex of *Neisseria meningitidis*. *J Infect Dis* 1993;167:1320-9
- WARK JD y TASHJIAN AH: Regulation of prolactin mRNA by 1,25(OH)₂D₃ in GH4C1 cells. *J Biol Chem* 1983;258:12118-1
- WARNOCK DG: Uremic acidosis. *Kidney Int* 1988;34:278-83

- WASSERMAN R, FULLMER C, SHIMURA F: Ca^{2+} absorption and molecular effects of vitamin D. En: Kumar R (Ed). Vitamin D: Basic and clinical aspects. Martinus Nijhoff 1984: 233.
- WASSERMAN RH, CHANDLER JS, MEYER SA y cols: Intestinal calcium transport and calcium extrusion processes at the basolateral membrane. *J Nutr* 1992;122:662-71
- WATERHOUSE R: A case of suparenal apoplexy. *Lancet* 1911;1:577-8
- WATCHKO J, BIFANO EM y BERGSTROM WH: Effect of hyperventilation on total calcium, ionized calcium, and serum phosphorus in neonates. *Crit Care Med* 1984;12:1055-6
- WATTS JA, KOCH CD y LaNOUE DV: Effects of Ca^{2+} antagonism on energy metabolism: Ca^{2+} and hearth function after ischemia. *Am J Physiol* 1980;238:909-16
- WEIR GC, LESSER PB, DROP JL y cols: The hypocalcemia of acute pancreatitis. *Ann Intern Med* 1975;83:185-9
- WEISINGER JR y BELLORIN- FONT: Magnesium and phosphorus. *Lancet* 1998;352:391-9
- WEISMAN Y, REITER E y ROOT A: Measurement of 24,25 dihydroxyvitamin D in sera of neonates and children. *J Pediatr* 1977;91:904-8
- WEISMAN Y, LUM GM, REITER EO y cols: Serum concentrations of 24,25(OH)₂D in uremic children: A reflection of renal function. *J Pediatr* 1979;94:190-3
- WESTENDORP RG, BRAND A, HAANEN J y cols: Leukapheresis in meningococcal septic shock. *Am J Med* 1992;92:577-8
- WELCH TR, BERGSTROM WH y TSANG RC: Vitamin D - deficient rickets: The reemergence of a once-conquered disease. *J Pediatr* 2000;137:143-5)
- WERNE CS: Gastrointestinal disease associated with meningococemia. *Ann Emerg Med* 1984;13:471-2
- WESDENTORP RG, LANGERMANS JA, de BEL CE y cols: Release of tumor necrosis factor: an innate host characteristic they may contribute to the outcome of meningococcal disease. *J Infect Dis* 1995;171;1057-60
- WESDENTORP RG, LANGERMANS JA, HUIZINGA TW y cols: Genetic influence on cytokine production and fatal meningococcal disease. *Lancet* 1997;349:170-3
- WESSON LG: Homeostasis of phosphate revisited. *Nephron* 1997;77:249-66
- WHANG R: Magnesium deficiency: Pathogenesis, prevalence and clinical implications. *Am J Med* 1987;82(Suppl 3A):24-9
- WHITE BC, WINEGAR DC, WILSON RF y cols: Calcium bolsters in cerebral resuscitation. *J Trauma* 1983;23:788-93
- WHITTLE HC, WERBLINSKA J, HASSAN-KING M y cols: Is there a genetic immune defect in families with meningococcal meningitis? *J Infect* 1981;34:355-68
- WIERNERSPERGER N, GYPAX P y HOFFMANN A: Calcium antagonist PY 108-068: demonstration of its efficacy in various types of experimental brain ischemia. *Stroke* 1984;15:679-85
- WILKINSON JD, POLLACK MM RUTTIMAN US y cols: Outcome of pediatric patients with multiple organ failure. *Crit Care Med* 1986;14:271-4
- WILMISON R: Absorption of calcium, phosphorus and magnesium. En: Nordin BE (Ed). Calcium, phosphate and magnesium metabolism. Churchill - Livingstone 1976:36
- WILSKE J: Plasma concentrations of 25-hydroxyvitamin-D₃ (calcifediol) as an indicator of ultraviolet radiation. *Arctic Med Res* 1993;52:166-9
- WILSON CJ, TALKINGTON DF, GRUBER W y cols: Group A streptococcal necrotizing fascitis following varicella in children: case reports and review. *Clin Infect Dis* 1995;20:1333-8
- WILSON HK, KEUER SR, LEA AS y cols: Phosphate therapy in diabetic ketoacidosis. *Arch Intern Med* 1982;142:517-1
- WIMALAWANSA SJ: Long - and short- term side effects and safety of calcitonin in man: a prospective study. *Calcif Tissue Int* 1993;52:90-3
- WIMALAWANSA SJ: Calcitonin gene-related peptide and its receptors: molecular genetics, physiology, pathophysiology, and therapeutic potentials. *Endocr Rev* 1996;17:533-85
- WISEMAN H: Vitamin D is a membrane antioxidant. Ability to inhibit iron dependent lipid peroxidation in liposomes compared to cholesterol, ergosterol and tamoxifen and relevance to anticancer action. *Febs-Lett* 1993;326:285-8
- WONG NML, QUAMME GA, O'CALLAGHAN TJ y cols: Renal tubular transport in phosphate depletion: A micropuncture study. *Can Physiol Pharmacol* 1980;58:1063-71
- WONG VK, HITCHCOCK W y MASON WH: Meningococcal infections in children: a review of 100 cases. *Pediatr Infect Dis J* 1989;8:224-7
- WOO P, CARPENTER MA y TRUNKLEY DD: Ionized calcium: The effect of septic shock in the human. *J Surg Res* 1979;26:605-10
- WORLEY G, CLAERHOUT SJ y COMBS SP: Hypophosphatemia in malnourished children during refeeding. *Clin Pediatr* 1998;37:347-52
- WRIGHT KA y OLSEN RG: In vitro infection of cell lines with HTLV-I and SIV results in altered intracellular free calcium concentration and increased membrane polarization. *Int J Cancer* 1989;44:753-6
- XIE LY, LEUNG GV y cols: Dramatic down regulation of the PTH/PTHrP receptor protein and transcript by 1,25(OH)₂ vitamin D₃ in the osteoblast-like ROS 17/2.8 cells. *Am J Physiol* 270:E654-E660
- YAGI H, OZONO K, MIYAKE H y cols: A new point mutation in the deoxyribonucleic acid-binding domain of the vitamin D receptor in a kindred with hereditary 1,25-dihydroxyvitamin D resistant rickets. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;76:509-12

- YAMAKO M, MARION SL, GALLEGOS A y cols:** 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ enhances the growth of tumors in athymic mice inoculated with receptor rich osteosarcoma cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1986;139:1292-8
- YANAGAWA N, NAGAMI GT, JO y cols:** Absence of regulation of both cytosolic NAD and gluconeogenesis activity on phosphate transport in renal proximal tubules, abstracted in Abstracts of the 6th International Workshop on Phosphate and Other Minerals, Verona. *Min Elect Metab* 1983;9:1979
- YENER E, COKER C, CURA A y cols:** Lymphocyte subpopulations in children with vitamin D deficient rickets. *Acta Paediatr Jpn* 1995;37:500-2
- YETGIN S y OZSOYLU S:** Myeloid metaplasia in vitamin D deficiency rickets. *Scan J Haematol* 1982;28:180-5
- YI H, FUKUGABA M, YAMATO H y cols:** Prevention of enhanced PTH secretion synthesis and hyperplasia by mild dietary phosphorus restriction in early chronic renal failure rats: possible direct role of phosphorus. *Nephron* 1995;70:242-8
- YOSHIDA N, YOSHIDA T, NAKAMURA A y cols:** Calcitonin induces 25-hydroxyvitamin D₃ 1 α -hydroxylase mRNA expression via protein kinase C pathway in LLC-PK1 cells. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:2474-9
- ZALDUMBIDE J, GARCIA DE LORENZO A, COBO L y cols:** Coma hipofosforémico: Una complicación poco frecuente y grave de la nutrición parenteral. *Med Intens* 1979;3:235-8
- ZALOGA GP, CHERNOW B, POCK A y cols:** Hypomagnesemia is a common complication of aminoglycoside therapy. *Surg Gynecol Obstet* 1984;158:561-5
- ZALOGA GP, CHERNOW B, HODGE J y cols:** Hypocalcemia and altered vitamin D metabolism in patients with small intestinal disease. *Military Med* 1984;153:34-7
- ZALOGA GP, CHERNOW B, COOK D y cols:** Assessment of calcium homeostasis in the critically ill patients. Diagnostic pitfalls of the McLean Hastings Nomogram. *Ann Surg* 1985;202:587-94
- ZALOGA GP y CHERNOW B:** Pathogenic mechanisms for hypocalcemia during gram negative sepsis. *Crit Care Med* 1988;14:405
- ZALOGA GP, WILLEY S y CHERNOW B:** Altered calcium binding in severe illness: A common cause for misinterpretation of serum calcium values in critically ill patients. *Crit Care Med* 1986;14:406
- ZALOGA GP y CHERNOW B:** Hypocalcemia in critical illness. *JAMA* 1986;256:1924-9
- ZALOGA GP y CHERNOW B:** The multifactorial basis of hypocalcemia during sepsis. Studies of the parathyroid hormone-vitamin D axis. *An Int Med* 1987-a;107:36-41
- ZALOGA GP, CHERNOW B:** Hypocalcemia and rhabdomyolysis. *JAMA* 1987-b;257:626
- ZALOGA GP, MALCOM D y HOLLADAY J:** Endotoxin-induced hypocalcemia results in defective calcium mobilization in rats. *Crit Care Med* 1987;15:373
- ZALOGA GP, WILLEY SC y CHERNOW B:** Free fatty acids alter calcium binding. A cause for misinterpretation of serum calcium values and hypocalcemia in critical illness. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;64:1010-4
- ZALOGA GP y CHERNOW B:** Divalent ions: Calcium, Magnesium, and Phosphorus. En: Chermow B (Ed). *The Pharmacologic approach to the critically ill patient*. Baltimore. William & Wilkins 1988: 603-36
- ZALOGA GP y WASHBURN D:** Multiorgan failure is associated with elevated free intracellular calcium in human sepsis. *Chest* 1988; 94(suppl):6S
- ZALOGA GP, WILLEY SC, MALCOM DS y cols:** Hypocalcemia attenuates blood pressure response to epinephrine. *J Pharmacol Exp Ther* 1988;247:949-52
- ZALOGA GP:** Interpretation of the serum magnesium level. *Chest* 1989;95:47-8
- ZALOGA GP, SAGER A, PRIELIPP R y cols:** Calcium administration decreases survival and exacerbates endotoxemia during peritonitis. *Abstr Chest* 1990;98:1355
- ZALOGA GP, STRICKLAND R, BUTTERWORTH J y cols:** Calcium attenuates epinephrine's β adrenergic effects in post-operative heart surgery patients. *Circulation* 1990;81:196-200
- ZALOGA GP:** Hypocalcemic crisis. *Crit Care Clin* 1991;7:191-0
- ZALOGA GP:** Hypocalcemia in critically ill patients. *Crit Care Med* 1992;20:251-62
- ZALOGA GP, ROBERTS P, BLACK P y cols:** The hemodynamic effects of calcium and dobutamine are additive in patients with sepsis. *Anesthesiology* 1992;77:A223
- ZALOGA GP, WASHBURN D, BLAK KW y cols:** Human sepsis increases lymphocyte intracellular calcium. *Crit Care Med* 1993;21:196-202
- ZALOGA GP y MALCOM D:** Calcium as a mediator in septic shock. En: E. Holaday J (Ed). *Handbook of Mediators in Septic Shock*. Neugebauer Boca Raton Press 1993: 122-9
- ZALOGA GP, PRIELIPP RC, BUTTERWORTH JF y cols:** Pharmacologic cardiovascular support. *Crit Care Clin* 1993; 9:335-62
- ZALOGA GP:** Ionized hypocalcemia during sepsis. *Crit Care Med* 2000;28:266-8
- ZANELLI J y PARSON JA:** Bioassay of parathyroid hormone. En: Kuhlencordt F y Bartelheimer H (Eds). *Handbuch der Inneren Medizin*, vol 6. NY. Springer-Verlag 1980:599.
- ZAWADA ET, JOHNSON M, McCLUNG D y cols:** Systemic and renal hemodynamic consequences of manipulation of serum calcium and/or parathyroid hormone in the intact conscious mongrel dog. *J Am Coll Nutr* 1987;6:131-8
- ZENZ W, MUNTEAN W, GALLISTL S y cols:** Recombinant tissue plasminogen activator treatment in two infants with fulminant meningococemia. *Pediatrics* 1995;95:144-8

ZEHGOUD F, VERVEL C, GUILLOZO H y cols: Subclinical vitamin D deficiency in neonates: definition and response to vitamin D supplement. *Am J Clin Nutr* 1997;65:711-778

ZIEGLER EE y FOMON SJ: Lactose enhances mineral absorption in infancy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1983;2:288-94

ZIEGLER R, DEUTSCHE U y RAUE F: Calcitonin in human pathophysiology. *Horm Res* 1984;20:65-73

ZIVIN JR, GOOLEY T, ZAGER RA y cols: Hypocalcemia: a pervasive metabolic abnormality in the critically ill. *Am J Kidney Dis* 2001;37:689-98

ZHAO J, TAN BK, MARCELIS S y cols: Enhancement of antiproliferative activity of $1\alpha,25$ -dihydroxyvitamin D_3 (analog) by cytochrome P450 enzyme inhibitors is compound-and cell-type specific. *J Steroid Biochem Molec Biol* 1996;57:197-02